



東京医科大学

医学総合研究所

Institute of Medical Science

2015年度版 年報

Annual Report 2015

目 次

【巻頭言】 東京医科大学 理事長 白井正彦	1
【ご挨拶】 東京医科大学 学長 鈴木 衛	2
【ご挨拶】 医学総合研究所 所長 西岡久寿樹	3
【医学総合研究所 部門別教職員一覧】	4
【医学総合研究所組織図】	7
【年間行事】	8
【部門別研究業績】	
I. 基盤研究領域	
1) 免疫制御研究部門 教授 善本隆之	10
2) 分子腫瘍研究部門 教授 大屋敷純子	17
3) 運動器科学研究部門 教授 中島利博	25
4) 難病分子制御学部門 兼任教授 西本憲弘	32
II. シンクタンク機構	
1) 知的財産探索・技術移転部門 准教授 稲津正人	40
2) 臨床研究コンサルテーション部門 兼任講師 磯村達也	46
III. 国際保健医療部門 教授 麦谷眞里	49
IV. 臨床共同研究センター	50
1) 分子・細胞部門 教授 中島利博	
2) 病理・画像部門 准教授 佐藤永一	
V. 中央校舎共同利用研究室・電子顕微鏡室 助手 國場寛子	52
VI. 寄附講座	
1) 分子予防医学寄附講座 准教授 稲津正人	53

2) 未来医科学研究寄附講座 教授 中島利博	60
VII. 産学連携講座	
バイオミメティックスシンパシーズ幹細胞治療学研究 教授 中島利博 ...	66
【編集後記】 医学総合研究所 免疫制御研究部門 善本隆之	

巻頭言

東京医科大学
理事長 白井 正彦

平成 28 年は、東京医科大学にとりまして、創立 100 周年記念という大変重要な年です。即ち、私ども東京医科大学が数年前から計画してきた創立 100 周年記念事業をさらに一層具現化あるいは完遂させ、輝かしい歴史的節目の 100 年目を迎える年です。本学では、特に医科大学の根幹である教育・研究・診療をバランスよく運営できるように実践しています。少子超高齢化の進行など急速に変化する社会の中で、本学の伝統を活かしながら革新をもためらわず本学の運営に邁進していきますので、関係各位におきましては、より一層のご理解とご協力をお願いする次第です。



医総研といたしましても、創立 100 周年記念事業の第一弾として竣工した教育研究棟（自主自学館）内の共同研究センターを「基礎と臨床の橋渡し研究の拠点」として内容を充実させると共に、本学の医学研究レベルの向上、そしてより多くの公的資金の獲得を目標に一層精進してまいりたいと思います。

本学は、平成 27 年度に合計 2 億 8,353 万円（昨年度 3 億 1,083 万円）、169 件（昨年度 165 件）の文部科学省科学研究費が採択され、日本私立医科大学協会加盟 29 大学中、採択件数で 13 位（昨年度 12 位）、採択金額も 15 位（昨年度 12 位）という成果を挙げることが出来ました。特に、新規採択件数は 68 件（昨年度 54 件）で 9 位（昨年度 14 位）、新規採択率 22.8%（昨年度 20.1%）で 10 位（昨年度 16 位）と、昨年より大きく躍進しております。医総研創設以降の 6 年間で飛躍的に数値が伸びてきており、大変喜ばしいことであります。

これからも上記の結果に決して満足せず、引き続き医総研全メンバーは一丸となって研究活動に傾注してまいりますので、医総研のさらなる発展に対して何卒、よろしくご指導ご鞭撻の程お願い申し上げます。

ご挨拶

東京医科大学
学長 鈴木 衛

平成 10 年度の文科省私学助成を得て難病治療研究センターが組織され、以後、難治性免疫疾患研究センター、難治性疾患研究センターを経て平成 22 年医学総合研究所が設立されました。6 年を経過したところですが、様々なトランスレーショナルリサーチ (TR) が展開され、活動はますます盛んになっています。教育面でも医学生、修士、博士を含む大学院生の学会発表や論文の指導で成果を上げています。若い先生方が高度な技術を駆使して疾患の本質に切り込む研究に携わっているわけですが、このような研究の面白さは自然に次世代に伝わっていき、学術振興の好循環が形成されていくものと考えます。



学内の研修会やシンポジウムには毎回多くの研究者が参加して熱い討論が交わされています。ミクログリア活性化をテーマとしたシンポジウムでは、脳内炎症や疼痛発生のメカニズムを解明する研究が発表され、今後の発展が楽しみです。また、分子腫瘍研究部門の次世代型がん個別最適化治療法開発の新しい研究も活発に展開されています。最近は免疫研究の新展開として、T 細胞機能、造血制御、自己免疫疾患、脳梗塞と炎症の関わりなど、基礎と臨床をつなぐ興味深いシンポジウムが開催されました。とかく収支という経営面が重視されがちな私立医科大学においても、大学の主たる柱である研究と教育の activity がこのように高く維持されることが重要と考えます。

今後も若い研究者を育成する強力な基盤と環境を整備し、世界に発信できる研究成果を積み重ねていかれることを期待しています。

ご挨拶

医学総合研究所
所長 西岡久寿樹

医学総合研究所(医総研)は、平成 22 年に創設され新宿御苑キャンパス、西新宿キャンパス、そして新しい研究施設として建設された新教育研究棟(自主自学館)の3施設に分かれて研究を展開しております。医総研創設当初より実施しておりますプロジェクトの一つである本学全体の研究基盤の確立と公的資金獲得大きな成果を挙げており、また、寄付講座、産学連携講座もその成果を挙げております。



未だ予算面、他大学や外部企業からの協同研究、海外からの留学生の受け入れ、インフラの整備、知財事業、大学院医学研究科との横断的な人材の交流、臨床研究臨床とのジョイント部門やハード面の拡充など色々と越えなければならぬハードルが山積しておりますが、今後もより優れた医科学研究に重点をおくと同時に学内外の先生方のご指導を得て大学全体の研究基盤の整備にあたりたいと思っております。

また、医総研設立時からの課題である本学の附属研究所設立に向けて、他の研究部門、研究機関と協力して教授会・理事会などのご指導を頂きながら推進して参りたく存じます。

本年4月に100周年を本学が迎えるにあたり、スタッフ一同、日々精進して参りますのでより一層のご支援、ご協力をお願い致します。

医学総合研究所 部門別教職員一覧

所長	兼任教授	西岡久寿樹
＜基盤研究領域＞		
免疫制御研究部門	教授	善本隆之
	助教	溝口 出
分子腫瘍研究部門	教授	大屋敷純子
	講師（先端分子探索寄附講座）	梅津知宏
	助教	今西 哲
運動器科学研究部門	教授	中島利博
	講師（医師・学生・研究者支援センター）	荒谷聡子
難病分子制御学部門	兼任教授	西本憲弘
	助教（特任）	村上美帆
運動機能再建部門	客員教授	勝呂 徹
小児難病部門	客員教授	横田俊平
＜シンクタンク機構＞		
知的財産探索・技術移転部門	准教授	稲津正人
臨床研究コンサルテーション部門	兼任講師	磯村達也

<医療政策> 客員教授 辻 哲夫

<国際保健医療部門> 教授 麦谷真里

<臨床共同研究センター>
分子・細胞部門 教授 中島利博

病理・画像部門 准教授 佐藤永一

<中央校舎共同利用研究室・電子顕微鏡室>
助手 國場寛子

<寄附講座>
分子予防医学寄附講座 准教授 稲津正人
客員准教授 山中 力

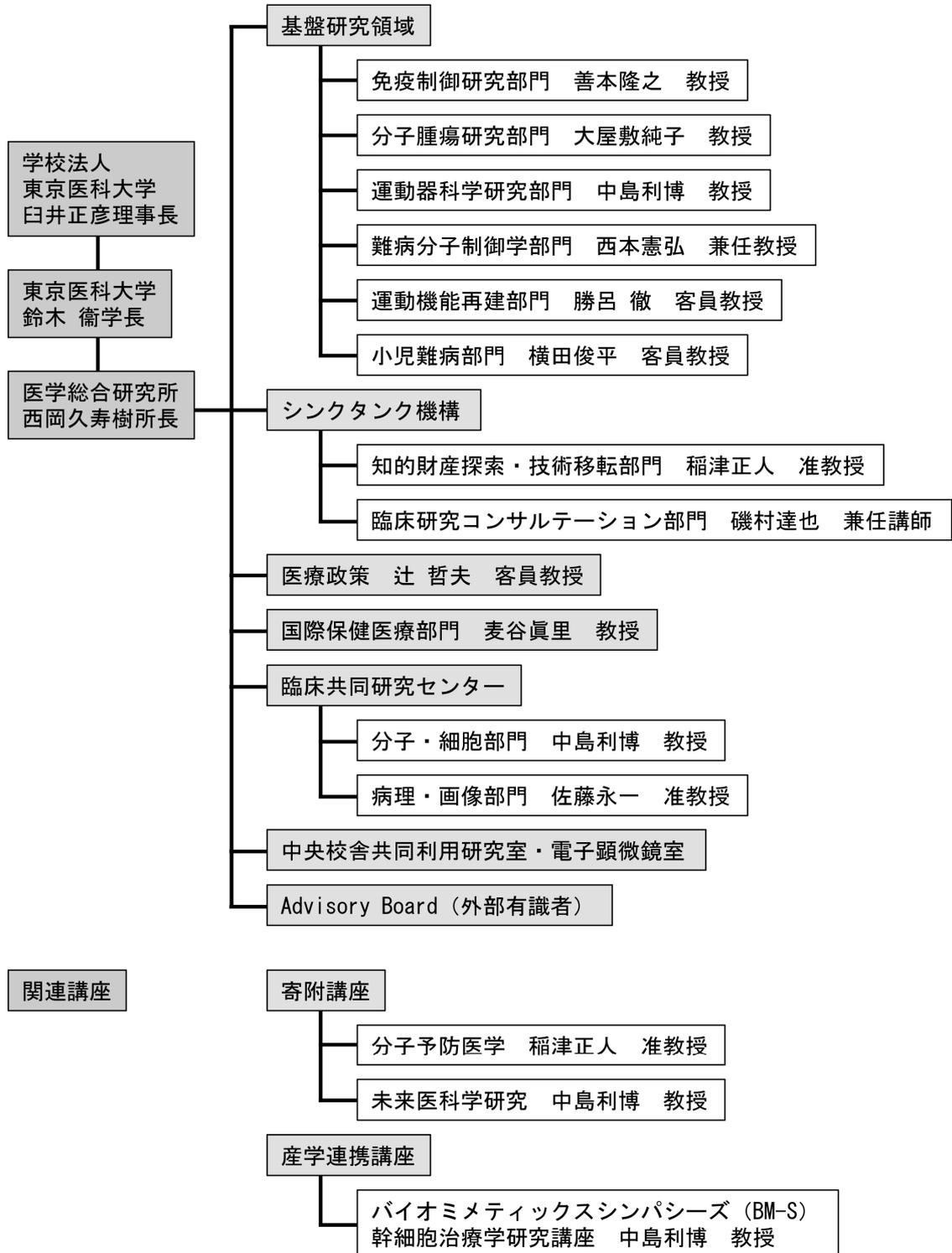
未来医科学研究寄附講座 教授 中島利博
講師 藤田英俊

<産学連携講座>
バイオミメティクスシンポジウム (BM-S) 幹細胞治療学研究講座
教授 中島利博

<客員教員 (Advisory Board) >

永田良一	客員教授	(株)新日本科学 代表取締役社長
新家 眞	客員教授	関東中央病院 院長
服部信孝	客員教授	順天堂大学医学部 脳神経内科 教授
松本美富士	客員教授	桑名市総合医療センター 桑名東医療センター 内科・リウマチ科顧問
片山 壽	客員教授	岡山大学医学部大学院 臨床教授 (緩和医療学) 尾道市医師会地域医療システム研究所所長 片山医院 院長
Herbort Peter	客員教授	Vice-president and executive board member, European Association for Vision and Eye Research
伊藤健司	客員准教授	防衛医科大学校 膠原病・アレルギー科
川原幸一	客員准教授	大阪工業大学工学部 生命工学科 機能性食品研究室 教授
松野博明	客員准教授	医療法人社団松緑会 松野リウマチ整形外科 理事長

医学総合研究所 組織図



年間行事

I. セミナー

1) 第 16 回 医総研セミナー（大学院特別講義）

「動き出したわが国の臨床研究～日本医療研究開発機構（AMED）のすべて～」

講師：厚生労働省大臣官房厚生科学課長 椎葉茂樹 先生

座長：麦谷真里（医学総合研究所 国際保健医療部門 教授）

日時：2015 年 3 月 13 日 午後 6 時～午後 7 時

会場：東京医科大学病院 本館6階 臨床講堂

2) 第 17 回 医総研セミナー（大学院特別講義）

「ゲノム編集技術を用いた研究の将来展望」

演題第1部（基礎1）：「統合ゲノム編集とは」

講師：医学総合研究所 未来医科学研究寄附講座講師 藤田英俊 先生

演題第1部（基礎2）：「センダイウイルスの基礎と将来展望」

講師：株式会社IDファーマ（旧ディナベック株式会社） 社長 井上 誠 先生

演題第2部：「ゲノム編集技術を用いた研究の将来展望」

講師：東京医科歯科大学医歯学総合研究科教授 浅原弘嗣 先生

座長：中島利博（医学総合研究所 運動器科学部門 教授）

日時：2015 年 6 月 9 日 午後 6 時 30 分～午後 8 時

会場：東京医科大学病院 教育研究棟3階 会議室A教室

共催：株式会社IDファーマ（旧ディナベック株式会社）

東京医科大学病院 臨床共同研究センター

3) 第 18 回 医総研セミナー

「女性医師・研究者のための研究力アップ研修：臨床研究の向上をめざして」

講師：医学総合研究所 臨床研究コンサルテーション部門兼任講師

磯村達也 先生

座長：持田 澄子（細胞生理学分野・医師・学生・研究者支援センター 教授）

日時：2015 年 7 月 31 日 午後 6 時～午後 7 時

会場：東京医科大学病院 教育研究棟3階 会議室A教室

共催：医師・学生・研究者支援センター

4) 第 19 回 医総研セミナー（大学院特別講義）

「トランスポーターを分子標的とした創薬」

講師：獨協医科大学薬理学講座主任教授 安西尚彦 先生

座長：稲津正人（医学総合研究所 知的財産探索・技術移転部門 准教授）

日時：2015 年 9 月 2 日 午後 6 時～午後 7 時

会場：東京医科大学病院 教育研究棟3階 大教室

II. その他

臨床共同研究センター/医学総合研究所 実験技術セミナー

「ホルマリン固定組織サンプルからの蛋白質バイオマーカー研究の実際」

講師：エーエムアール株式会社 坂東泰彦 先生

座長：佐藤永一（臨床共同研究センター 病理・画像部門 准教授）

日時：2015 年 7 月 15 日 午後 6 時 30 分～午後 8 時

会場：東京医科大学病院 教育研究棟 4 階 第5セミナー室

共催：東京医科大学病院 臨床共同研究センター

免疫制御研究部門 (Department of Immunoregulation)

【研究スタッフ】

教授	善本 隆之
助教	溝口 出
博士研究員	古澤 純一
客員講師	徐 明利
専攻生	樋口 要
大学院生	千葉 祐規乃 (博士課程2年生)
大学院生	角田 廉 (修士課程2年生)
卒業研究生	大橋 美緒 (東京薬科大学生命科学部4年)
卒業研究生	古澤 菜奈子 (東京薬科大学生命科学部4年)

【研究概要】

サイトカインは、T・Bリンパ球、マクロファージ、樹状細胞などの免疫機構を担当している細胞間の情報伝達を担い、微量で強い生理活性を示す蛋白質である。サイトカインは、これらの免疫担当細胞を活性化あるいは抑制するネットワークを形成し、癌細胞のような標的細胞を攻撃したり、造血幹細胞を分化・増殖させたりなど様々な作用を有している。本研究室では、このようなサイトカインの免疫制御における役割や作用機序、産生機構や、新規サイトカインや新規機能の同定なども試みている。主に、ヘルパーT (Th) 細胞の分化やエフェクター機能の誘導と制御に重要なサイトカインであるIL-6/IL-12ファミリー (IL-12、IL-23、IL-27、IL-35、**図1**) に注目し、これらのサイトカインを欠損させたマウスや高発現させたトランスジェニックマウス (Tg)、特異的抗体、精製組換え蛋白などを用い、さらに、自己免疫疾患・感染症・癌・アレルギーなどの種々のマウス疾患モデルと組み合わせ、生理的条件下および病態形成における役割や治療応用の可能性について検討を行っている。

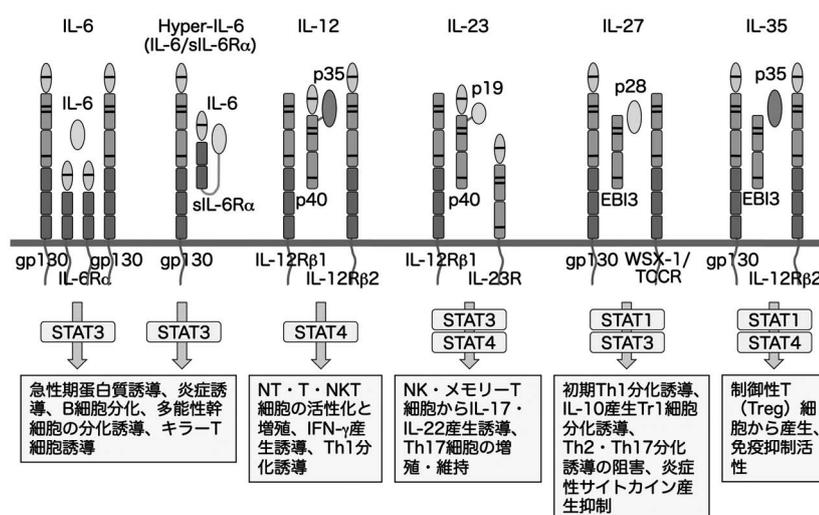


図1. IL-6/IL-12 サイトカインファミリー

【研究内容】

1. IL-6/IL-12 ファミリーサイトカインの新しい機能と分子の同定

最近、我々は、IL-27 と IL-35 に共通なサブユニット EBI3 が、IL-27 や IL-35 として機能しているのみならず、単独や他の分子と会合して作用している可能性を見出し、検討を行っている。これまでに、炎症性腸疾患モデルマウスを用いて T 細胞中での EBI3 の役割の解析がさらに進み、EBI3 の新たな機能や作用機序が明らかになってきた。最近、腸炎誘導には IL-23 による Ex-Th17/Th1 細胞からの IFN- γ 産生が重要であることや、さらに IL-23 レセプター発現と腸炎発症に相関性があることも明らかになってきている。そこで、野生型ナイーブ CD4⁺T 細胞を免疫不全 (RAG 欠損) マウスに細胞移入すると腸炎を誘発するが、EBI3 欠損マウス由来のナイーブ CD4⁺T 細胞を移入すると、腸管粘膜固有層リンパ球からの IFN- γ 産生の低下と共に腸炎発症が顕著に抑制された。その作用機序を詳細に調べると、EBI3 が小胞体での生合成された糖蛋白質の高次構造形成を促進する分子シャペロンの 1 つであるカルネキシンに結合し、IL-23 レセプター発現を蛋白レベルで安定化し IL-23 シグナルを増強し、腸炎発症を促進していることを見出した (Mizoguchi et al. Manuscript in preparation)。現在、EBI3 が、腸炎の発症における新たな治療の標的候補分子になる可能性が示唆されるのみならず、EBI3 を介した新しい蛋白質発現の増強機構の作用機序や意義についても検討中である。

2. 生理的条件下と病態形成における IL-6/IL-12 サイトカインファミリーの役割と治療応用

我々は、IL-23 や IL-27 の種々の腫瘍に対する抗腫瘍効果やその作用機序に関して研究を行ってきた。以前に、IL-27 がマウス造血幹細胞 やヒト臍帯血由来造血幹細胞に作用し、ミエロイド系細胞への分化増殖を誘導することを報告した (Seita et al. *Blood* 2008)。さらにマウス骨髄細胞を IL-27 と幹細胞因子 (SCF) で培養すると、Lineage⁻Sca-1⁺c-Kit⁺ (LSK)

細胞が長期間に渡り増えて、この増えた細胞は M-CSFR⁺Flt3⁻MHC クラス II⁺ LSK 細胞で、T 細胞や B 細胞、形質細胞様樹状細胞 (pDC) には分化能を消失し、好中球や単球などのミエロイド系細胞への分化能が増強していた。ところで、感染が起ると T 細胞や B 細胞は、抗原特異的刺激により増殖

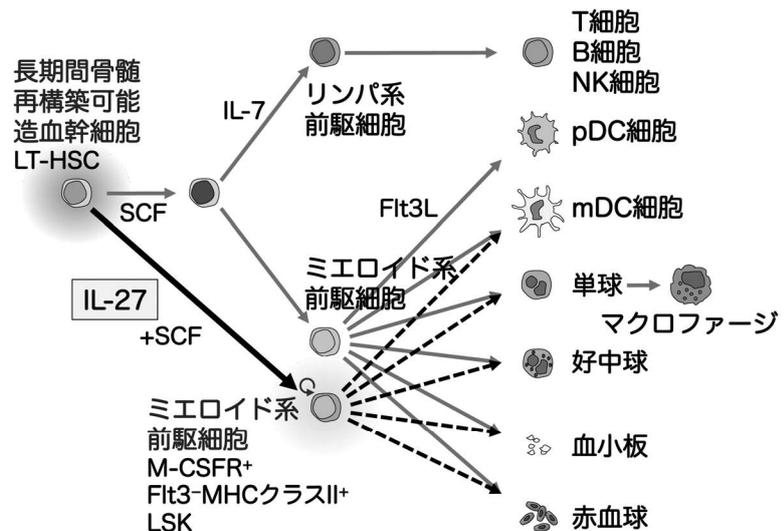


図 2. IL-27 によるミエロイド系前駆細胞の分化増殖の増強

するが、ミエロイド系細胞は、増殖性が低く感染防御に使われた後は、骨髄からの分化増殖と感染局所への動員が必要である。これまで、IFN- α や IFN- γ がこの Emergency myelopoiesis に重要であると報告されていたが、古くからこれらのサイトカインは副作用として骨髄抑制が知られており、直接の作用は疑問視されていた。そこで、次にマウス赤内型マラリア弱毒株 *P. berghei* XAT 感染モデルを用いた感染防御における IL-27 の役割について、IL-27 レセプターのサブユニットの 1 つ WSX-1 の遺伝子欠損マウスを用いて検討したところ、感染によって骨髄や脾臓において IFN- γ 産生を介し IL-27 発現が増強され、LSK 細胞を分化増殖し脾臓に動員し、感染赤血球の除去に重要な好中球などのミエロイド系細胞数を増やすことにより、感染抵抗性を増強することを見出した (図 2、Furusawa et al. *PLoS Pathog.* in press)。さらに、現在 IL-27 による抗腫瘍免疫誘導の際、同様な骨髄からのミエロイド系前駆細胞への分化増殖の効果を検討中である。

3. その他

近年、CTLA-4 や PD-1、PD-L1 などの免疫チェックポイント分子に対する抗体医薬やキメラ抗原受容体 (CAR) 遺伝子導入 T 細胞などを用いたがん免疫療法が注目されている。今年、卵白アルブミン (OVA) を腫瘍抗原と想定し、11 個のアミノ酸ずつオーバーラップした 15 個のアミノ酸から成るペプチドのプール (PepTivator) を用いて、OVA を遺伝子導入したリンパ腫瘍 EG.7 に対する樹状細胞ワクチン療法を検討した。その結果、抗原特異的 CD4⁺T 細胞と CD8⁺T 細胞の反応を効率よく誘導し腫瘍増殖を抑制することが示された (Nagaoka et al. *MACS&more* 2015、メディネットとの共同研究)。また、IL-7 を含む OVA-PEG-ポリアミノ酸ブロック共重合体ミセルと用いたドラッグデリバリーシステム (DDS) により、EG.7 腫瘍に対する強い抗腫瘍効果が示された (Toyota et al. *Oncol. Rep.* 2015、免疫学教室とナノキャリアとの共同研究)。以上の様な新しい PepTivator と DDS の技術のがん治療応用が期待される。

近年職業性喘息患者は、大人の喘息患者の 15-18% も占めると言われているが、臨床的に診断法が確立している接触性皮膚炎とは異なり、その診断法も不十分で見過ごされている場合も多くその対策は極めて遅れている。職業性喘息の原因物質は、高分子から低分子まで多々あるが、最近新物質が作られ続けている化学物質の割合が増加している。また、国際的な流れである動物愛護などの観点から実験動物を用いない *in vitro* 代替法の開発が急務とされている。それ故、種々の *in vitro* 感作性試験法が開発されてきているが、どの試験法も感作性は検出できても、皮膚感作性と呼吸器感作性を識別できない。そこで、我々は今年より呼吸器アレルギーと皮膚アレルギーの根本的な作用機序 (AOP : Adverse outcome pathway) の違いに基づき、呼吸器アレルギー発症に重要な樹状細胞による 2 型ヘルパー T 細胞反応の誘導能に着目し、その差異により両者を識別することのできる呼吸器感作性 *in vitro* 評価法の開発を目指し、多孔質の Scaffold (足場材) から成る 3 次元共培養系を用いて検討を始めている。

【学術論文・総説など】

1. Furusawa J, Mizoguchi I, Chiba Y, Hisada M, Kobayashi F, Yoshida H, Nakae S, Tsuchida A, Matsumoto T, Ema H, Mizuguchi J, Yoshimoto T. Promotion of expansion and differentiation of hematopoietic stem cells by interleukin-27 into myeloid progenitors to control infection in emergency myelopoiesis. *PLoS Pathog.* in press
2. Miki K, Nagaoka K, Bohnenkamp H, Yoshimoto T, Maekawa M, Kamigaki T. Dendritic cells pulsed with PepTivator® Ovalbumin induce both OVA-specific CD4⁺ and CD8⁺ T cells and cause antitumor effects in a mouse model of lymphoma. *MACS&more.* 2015 17, in press
3. Yoshimoto T, Chiba Y, Furusawa J, Xu M, Tsunoda R, Higuchi K, Mizoguchi I. Potential clinical application of interleukin-27 as an antitumor agent. *Cancer Sci.* 2015 106(9):110310
4. Mizoguchi I, Chiba Y, Furusawa J, Xu M, Tsunoda R, Higuchi K, Yoshimoto T. Therapeutic potential of interleukin-27 against cancers in preclinical mouse models. *Oncoimmunology.* 2015 4(10):e1042200
5. Toyota H, Yanase N, Yoshimoto T, Harada M, Kato Y, Mizuguchi J. Vaccination with OVA-bound nanoparticles encapsulating IL-7 inhibits the growth of OVA-expressing E.G7 tumor cells in vivo. *Oncol Rep.* 2015 33(1):292-6
6. 徐 明利、曲 寧、溝口 出、古澤純一、千葉祐規乃、伊藤正裕、善本隆之：炎症疾患における Th17 関連サイトカイン IL-17, IL-22, IL-23 の役割、炎症と免疫、2015 23(2):170-6
7. 樋口 要、徐 明利、善本隆之：特集 知っておきたい脾臓の話題 脾臓の機能検査、小児外科、2015 47(3):250-3
8. 善本隆之：助成金受領から 10 年を経て サイトカイン研究、内藤財団時報、2015 95:51

【学会発表など】

1. Miki K, Nagaoka K, Bohnenkamp H, Yoshimoto T, Kamigaki T, Maekawa R. Induction of antigen specific T cell responses using PepTivator® OVA-loaded DCs in mouse model. 第 12 回日本免疫治療学研究会 (2015 年 2 月 28 日、東京)
2. 千葉祐規乃、溝口 出、角田 廉、徐 明利、樋口 要、善本隆之：IL-27 による M1 マクロファージへの分化増殖と動員を介した抗腫瘍効果の増強、第 175 回東京医科大学医学会総会 (2015 年 6 月 6 日、東京)
3. 藤本博昭、片桐誠一朗、大屋敷一馬、溝口 出、善本隆之、梅津知宏、大屋敷純子：本邦健常者における BCL2L1(BIM)遺伝的多型の頻度と免疫細胞との関係、第 175 回東京医科大学医学会総会 (2015 年 6 月 6 日、東京)
4. 大屋敷一馬、溝口 出、善本隆之、田内哲三、岡部聖一、片桐誠一朗、梅津知宏、

- 大屋敷純子: Stop-imatinib CML 患者末梢血単核球における免疫関連 miRNA の意義、第 7 回血液疾患免疫療法研究会 (2015 年 9 月 26 日、東京)
5. 片桐誠一郎、田内哲三、梅津知宏、田所健一、溝口 出、善本隆之、大屋敷純子、大屋敷一馬: 慢性骨髄性白血病患者における治療中止を成功させるための予測因子、第 77 回日本血液学会学術集会 (2015 年 10 月 16-18 日、金沢)
 6. 溝口 出、千葉佑規乃、角田 廉、徐 明利、善本隆之: 化学物質の呼吸器感作性 in vitro 評価法の開発、第 3 期 LRI 研究報告会 (2015 年 8 月 28 日、東京)
 7. 関口昌孝、内田萌々、千葉佑規乃、溝口 出、角田 廉、徐 明利、善本隆之: IL-27 は骨髄由来抑制細胞への分化誘導を阻害する、第 176 回東京医科大学医学会総会 (2015 年 11 月 7 日、東京)
 8. Mizoguchi I, Chiba Y, Xu M, Yoshimoto T. Binding of Epstein-Barr virus-induced gene 3 to calnexin enhances its chaperone activity and augments interleukin-23 receptor expression, leading to development of colitis. 第 44 回日本免疫学会総会・学術集会 (2015 年 11 月 18-20 日、札幌)
 9. 善本隆之、千葉佑規乃、角田 廉、徐 明利、溝口 出: 化学物質の呼吸器感作性 in vitro 評価法の開発、日本化学工業協会 LRI シンポジウム、第 28 回日本動物実験代替法学会 (2015 年 12 月 10-12 日、横浜)

【特許申請】

なし

【研究費取得】

1. 善本隆之: 一般社団法人日本化学工業協会「化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する長期自主研究活動 (LRI)」委託研究費、「化学物質の呼吸器感作性 in vitro 評価法の開発」、研究代表
2. 善本隆之: 文部科学省科研費補助金、基盤研究 (C)、「IL-27/IL-35 共通サブユニット EBI3 による新しい蛋白質発現の制御機構」、研究分担 (代表: 溝口 出)
3. 善本隆之: 文部科学省科研費補助金、基盤研究 (C)、「新しい IL-6/IL-12 ファミリーサイトカインの同定とその機能解析」、研究分担 (代表: 徐 明利)
4. 善本隆之: 文部科学省科研費補助金、基盤研究 (C)、「ヒト樹状細胞によるナイーブヘルパー T 細胞の活性化・分化誘導機序の解明」、研究分担 (代表: 永井太朗)
5. 善本隆之: 文部科学省科研費補助金、基盤研究 (C)、「ストレス応答 MAP キナーゼ ASK1 による尋常性乾癬の発症の制御」、研究分担 (代表: 大久保ゆかり)
6. 善本隆之: 文部科学省科研費補助金、基盤研究 (C)、「抗癌治療後の男性生殖機能障害に対する漢方治療法の確立」、研究分担 (代表: 曲 寧)
7. 善本隆之: 平成 25 年度選定 文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業、「生体分子情報による次世代型がん個別最適化治療法の開発 (事業番号: S1311016)」、

研究分担（代表：大屋敷純子）

8. 溝口 出：文部科学省科研費補助金、基盤研究（C）、「IL-27/IL-35 共通サブユニット EBI3 による新しい蛋白質発現の制御機構」、研究代表
9. 徐 明利：文部科学省科研費補助金、基盤研究（C）、「新しい IL-6/IL-12 ファミリーサイトカインの同定とその機能解析」、研究代表

【学生教育】

1. 善本隆之：東京医科大学・医学部2年 免疫学講義「サイトカイン」2015年7月1日
2. 善本隆之：東京医科大学・医学部3年 グループ別自主研究「疾患モデルマウスを用いたサイトカインによる免疫反応の制御」2015年6月29日～7月17日
3. 善本隆之：東京医科大学・大学院 医学特論I（総論）講義「免疫学の進歩-免疫学の進歩と免疫学的疾患治療法の進歩の解説」2015年4月20日、
4. 善本隆之：東京医科大学・大学院 分子病態学特論講義「感染症とその分子機序」2015年5月7日、「腫瘍に対する生体防御機構」2015年5月21日、「アレルギー性疾患とその分子機序」2015年6月4日、「自己免疫性疾患とその分子機序」2015年6月18日、「免疫不全症候群とその分子機序」2015年7月2日
5. 善本隆之：東京薬科大学・生命科学科3年 生命医科学特講「からだをまもる免疫のふしぎ」2015年5月30日
6. 善本隆之：東京薬科大学・生命科学科4年 卒業研究

【セミナー・大学院特別講義】

なし

【社会活動】

1. 善本隆之：日本免疫学会 評議員
2. 善本隆之：日本免疫学会 科学コミュニケーション委員会委員
3. 善本隆之：日本免疫学会「免疫ふしぎ未来2015（2015年8月9日）」実行委員会オブザーバー
4. 善本隆之：第44回日本免疫学会総会・学術集会 プログラム委員
5. 善本隆之：日本癌学会 評議員
6. 善本隆之：日本インターフェロン・サイトカイン学会 幹事
7. 善本隆之：第80回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会 プログラム委員
8. 善本隆之：一般社団法人日本化学工業協会「化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する長期自主研究活動（LRI）」、学術諮問会議委員

分子腫瘍研究部門 (Department of Molecular Oncology)

【研究スタッフ】

教授	大屋敷 純子
講師	梅津 知宏 (先端分子探索寄附講座)
助教	今西 哲
博士研究員	東 剣虹 (文部科学省・戦略的研究基盤形成支援事業)
助手	小林 千晶 (先端分子探索寄附講座)
大学院生	武内 健 (修士課程 2 年生)
大学院生	大須賀 美穂 (修士課程 2 年生)
大学院生	関野 知聖 (修士課程 1 年生)
大学院生	高橋 諒子 (修士課程 1 年生)
卒業研究生	小澤 ひとみ (東京薬科大学生命科学部 4 年 外研)

【研究概要】

当研究室は主に文科省補助事業を通じて学内の共同研究推進の拠点として活動して来たが、本年度は平成 25 年度に選定された「戦略的研究基盤形成支援事業：生体分子情報による次世代型がん個別最適化治療法の開発：事業番号 S1311016」（平成 25 年度～平成 29 年度：プロジェクト長 大屋敷純子）の研究成果として「細胞が放出するエクソソーム」ががん進行・転移に関与し、新たな治療法開発の糸口になることが日本経済新聞（2015 年 6 月 8 日）に掲載され、大きな社会的インパクトを与えた。また、DNA 修復障害とテロメア関連分子についての研究を一步進めるとともに、エピジェネティク創薬の耐性克服に関する特許を出願した。なお、「女性研究者研究活動支援事業」（平成 25 年度～平成 27 年度：プロジェクト長 大久保ゆかり）において、M1 の 2 名がリサーチアシスタントとして研究支援活動を行った。

【研究内容】

1. エクソソーム研究の新展開：バイオロジーから治療へ

エクソソームはその中に miRNA をはじめとする情報物質が内包されており、がん細胞とがん環境を構築する細胞との細胞間コミュニケーションにおいて重要な役割を持つ (Umezumi et al. *Oncogene*. 2013 32(22):2747-55)。われわれはがん微小環境の中でも重要な環境要因の一つである「低酸素環境」に注目し、低酸素環境に曝されたがん細胞が放出するエクソソームが、周辺の血管内皮細胞に及ぼす影響について詳細な検討を行った。その結果、低酸素環境下に曝されたがん細胞内で顕著に発現上昇する miR-210 が、エクソソームを介して血管内皮細胞に取り込まれていることを *in vitro* モデル系で証明した。

また低酸素曝露したがん細胞由来エクソソームは、血管内皮細胞内の EphrinA3 を抑制することにより血管新生能を促進することを見出した (Tadokoro et al. *J Biol Chem.* 2013 288(48):34343-51)。さらに低酸素環境に長期間曝露した生体内環境に近い骨髄腫細胞 (低酸素耐性細胞株) が放出するエクソソーム含有 miRNA について、in vivo モデル系を用いて解析を進め、エクソソーム含有 miR-135b が HIF-1 の制御系を介して腫瘍血管新生を制御し、腫瘍発育進展に適したがん環境をもたらすことを報告した (Umezumi et al. *Blood.* 2014 124(25):3748-57)。最近では骨髄間質細胞に注目し、骨髄間質細胞が分泌するエクソソームのうちがん化、老化に関連する miRNA を探索中である。さらに腫瘍抑制効果のある miRNA を強化した改変エクソソームによるエクソソーム治療の実現をめざして研究を進めている。

2. 造血器腫瘍におけるクロマチン制御とゲノム不安定性

DNA メチル化阻害活性を有するアザシチジン (azacitidine; AZA) は骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome; MDS) の患者において生存期間の延長が認められた画期的な薬剤で、本邦では 2011 年に承認以後、高リスク群の標準的治療となっている。しかしながら短期間の使用で耐性化してしまう例もあり、耐性機序の解明が重要な課題である。当研究部門では 2 種類のヒト白血病細胞株から AZA 耐性細胞を樹立し、耐性化の分子機構について統合的解析を進めている。細胞に取り込まれた AZA はシチジンと同様にリン酸化され、RNA や DNA に取り込まれる。RNA に取り込まれた AZA は RNA の不安定化やタンパク質合成の阻害によって、細胞毒性を発揮する。DNA に取り込まれた AZA は DNA メチル化酵素 DNMT と不可逆的な複合体を形成し、この複合体は DNA 損傷修復系によって除去・分解され DNA の脱メチル化を引き起こす。われわれは AZA 耐性細胞の特徴として、DNA 二本鎖損傷に応答する ATM が恒常的に活性化しており ATM/BRCA1 シグナルの恒常的活性化が AZA 耐性に関与していることを報告し (Imanishi et al. *Biochem Pharmacol.* 2014 89(3):361-9)、ATM シグナル阻害剤であるカプフェインや KU55933、そして de novo ピリミジン合成系の阻害剤 teriflunomide や 3-DU も、AZA への感受性を回復させる効果があることを見いだしている。なかでも、teriflunomide は関節リウマチの治療に用いられる leflunomide の活性体であることから臨床応用が期待される。一方、DNA 二本鎖損傷に対する応答はテロメア維持機構の破綻をもたらし、long non-coding RNA であるテロメア RNA 発現異常を誘導しゲノム不安定性をもたらす。現在はゲノム不安定性の分子基盤であるクロマチン修飾を標的とした個別最適化療法の確立にむけて、近年開発された BET タンパク質阻害剤を中心に研究を展開している。

3. 西新宿キャンパス内におけるクリニカルシーケンス共同研究体制の確立

本学におけるクリニカルシーケンスの導入を目的として、平成 25 年度に次世代シーケンサ (イルミナ社 MiSeq) を整備した。平成 26 年度には稼働時間が飛躍的に増加し、バイオインフォマティクスに関しては工学院大学と連携し技術支援を受けながら、

「wet な実験からデータ解析まで」一貫して学内で行う体制をとり、臨床各科と情報を共有しながら研究を進めている。疾患特異的なパネルを用いたターゲットシーケンスが主流であるが、RNA シーケンスにも着手し、がん個別最適化療法の実現に向けて、研究を展開している。

【学術論文・総説など】

1. Ohyashiki JH, Umezumi T, Ohyashiki K: Exosome promote bone marrow angiogenesis in hematologic neoplasia : Role of hypoxia. *Curr Opin Hematol.* in press
2. Ohyashiki K, Umezumi T, Katagiri S, Kobayashi C, Azuma K, Tauchi T, Okabe S, Fukuoka Y, Ohyashiki JH: Special Issue “MicroRNA in Various Disease States as Biomarkers” *The International Journal of Molecular Sciences*, in press
3. Imanishi S, Takahashi R, Ohsuga M, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Effect of combined deferasirox and 5-azacytidine treatment on human leukemia cells in vitro. *Ann Hematol.* 2015 94(9):1601-2
4. Katagiri S, Tauchi T, Umezumi T, Saito Y, Suguro T, Asano M, Yoshizawa S, Kitahara T, Akahane D, Tanaka Y, Fujimoto H, Okabe S, Gotoh M, Ito Y, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Treatment-free molecular remission achieved by combination therapy with imatinib and IFN α in CML with BIM deletion polymorphism relapsed after stop imatinib. *Rinsho Ketsueki.* 2015 56(2):216-9
5. 梅津知宏, 大屋敷純子 : エクソソームと腫瘍血管 血液医学 2015 16(2):117-22
6. 梅津知宏, 大屋敷純子, 大屋敷一馬 : 造血器腫瘍におけるエクソソームを介した細胞間シグナル伝達機構、多発性骨髄腫を中心に 血液内科 2015 71(3):396-400
7. 大屋敷純子, 大屋敷一馬 : エクソソームに関する最近の知見 日本医事新報 2015 4768:65-6

【学会発表、講演など】

1. 大木拓也、梅津知宏、大屋敷純子、福岡 豊 : miRNA と mRNA の統合解析によるがん細胞の低酸素適応のメカニズム解析、第 54 回日本生体医工学会大会 (2015 年 5 月 7 日～9 日、名古屋)
2. Umezumi T, Imanishi S, Yoshizawa S, Saitoh Y, Yamamoto Y, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Age-related alterations in exosomal miRNAs derived from bone marrow mesenchymal stromal cells. 6th JSH International Symposium 2015 (Karuizawa, Japan, May 22-23, 2015)
3. Imanishi S, Ohsuga M, Takahashi R, Umezumi T, Kobayashi C, Katagiri S, Asano M, Saitoh Y, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. BET protein inhibition interferes DNA integrity in azacytidine resistant cells through ATM signaling. 6th JSH International Symposium 2015 (Karuizawa, Japan, May 22, 2015)

4. Asano M, Kobayashi C, Umezumi T, Imanishi S, Azuma K, Akahane D, Fujimoto H, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. The genome-wide DNA methylation status as a predictor of 5-azacytidine in clinical responses. 6th JSH International Symposium 2015 (Karuizawa, Japan, May 22-23, 2015)
5. Azuma K, Umezumi T, Imanishi S, Kobayashi C, Asano M, Katagiri S, Akahane D, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Telomere repeat-containing RNA (TERRA), a possible epigenetic biomarker of DNA damage phenotype in 5-azacytidine-resistant leukemia cells. 6th JSH International Symposium 2015 (Karuizawa, Japan, May 22-23, 2015)
6. 梅津知宏、吉澤成一郎、東 剣虹、大屋敷一馬、大屋敷純子：がん微小環境を制御する新たな機構の解明 –細胞外小胞エクソソームを介した骨髄腫細胞-骨髄内間質細胞間相互作用–、第 175 回医学会総会（2015 年 6 月 6 日、東京）
7. 大屋敷純子、梅津知宏：エピジェネティックな変化およびテロメア動態を指標とした体細胞初期化品質の評価系の確立、第 175 回医学会総会（2015 年 6 月 6 日、東京）
8. 東 剣虹、今西 哲、梅津知宏、大屋敷一馬、大屋敷純子：次世代シーケンサーによるクリニカルシーケンスの実際：骨髄系腫瘍の体細胞変異解析、第 175 回医学会総会（2015 年 6 月 6 日、東京）
9. Umezumi T, Imanishi S, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Bone marrow mesenchymal stromal cells from healthy donors secrete exosomes that inhibit in vivo tumor growth and angiogenesis in multiple myeloma. 20th Congress of European Hematology Association (EHA) (Vienna, Austria, June 11-14, 2015)
10. Yoshizawa S, Umezumi T, Saitoh Y, Gotoh M, Akahane D, Kobayashi C, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Distinct exosomal miRNA expression of late onset graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 20th Congress of European Hematology Association (EHA) (Vienna, Austria, Jun. 11-14, 2015)
11. 関野知聖、梅津知宏、今西 哲、東 剣虹、武内 健、福岡 豊、大屋敷一馬、大屋敷純子：骨髄間質細胞由来の老化関連エクソソーム miRNA の解析、第 4 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2015 年 6 月 20 日、東京）
12. 大木拓也、梅津知宏、大屋敷純子、福岡 豊：異種データの統合による多発性骨髄腫の低酸素耐性機序の解析、第 4 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2015 年 6 月 20 日、東京）
13. 太田祥貴、松井一馬、梅津知宏、大屋敷純子、福岡 豊：次世代シーケンサーデータの高速処理法の開発、第 4 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2015 年 6 月 20 日、東京）
14. Ohki T, Umezumi T, Ohyashiki JH, Fukuoka Y. Integrative analysis of expression levels of miRNA and mRNA: Investigation of hypoxic tolerance in leukemia. 37th International Annual Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (Milan, Italy,

Aug. 25-29, 2015)

15. Ohyashiki K, Umez T, Imanishi S, Ohyashiki JH. Leukemia cells under persistent hypoxia secrete exosomes enhancing angiogenesis in mice. ISEH 44th Annual Scientific Meeting (Kyoto, Japan, Sep. 17, 2015)
16. 大屋敷一馬、溝口 出、善本隆之、田内哲三、岡部聖一、片桐誠一郎、梅津知宏、大屋敷純子: Stop-imatinib CML 患者末梢血単核球における免疫関連 miRNA の意義、第 7 回血液疾患免疫療法研究会学術総会 (2015 年 9 月 26 日、東京)
17. Umez T, Imanishi S, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Exosome-based therapeutic approach using exosomal miRNAs derived from bone marrow mesenchymal stromal cells. 第 74 回日本癌学会学術総会 (2015 年 10 月 8 日~10 日、名古屋)
18. Umez T, Imanishi S, Azuma K, Yoshizawa S, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Exosome-based therapeutic approach using exosomal miRNAs derived from bone marrow mesenchymal stromal cells. 第 74 回日本癌学会学術総会 (2015 年 10 月 8 日~10 日、名古屋)
19. Azuma K, Takeuchi K, Umez T, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Establishment and characterization of a novel chronic hypoxia-resistant multiple myeloma cell line, IM-9R. 第 77 回日本血液学会学術集会学術集会 (2015 年 10 月 16 日~18 日、金沢)
20. Yoshizawa S, Umez T, Saitoh Y, Gotoh M, Akahane D, Kobayashi C, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Exosomal miRNA signature of late onset acute graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 第 77 回日本血液学会学術集会 (2015 年 10 月 16 日~18 日、金沢)
21. Katagiri S, Tauchi T, Umez T, Tadokoro K, Mizoguchi I, Yoshimoto T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Predictive factors for successful treatment discontinuation of CML patients. 第 77 回日本血液学会学術集会 (2015 年 10 月 16 日~18 日、金沢)
22. Saitoh Y, Imanishi S, Umez T, Yoshizawa S, Asano M, Fujimoto H, Akahane D, Yamamoto Y, Kobayashi C, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Exosomal miRNA signature of bone marrow mesenchymal stromal cells derived from MDS patients. 第 77 回日本血液学会学術集会 (2015 年 10 月 16 日~18 日、金沢)
23. Imanishi S, Takahashi R, Ohsuga M, Umez T, Kobayashi C, Katagiri S, Asano M, Saitoh Y, Ohyashiki K, Ohyashiki JH. Targeting bromodomain protein in azacytidine resistant leukemia cells. 第 77 回日本血液学会学術集会 (2015 年 10 月 16 日~18 日、金沢)
24. 武内 健、梅津知宏、東 剣虹、小林千晶、大屋敷一馬、大屋敷純子: 低酸素耐性骨髄腫細胞株 IM-9-HR の樹立と性状解析、第 176 回医学会総会 (2015 年 11 月 7 日、東京)
25. 大須賀美穂、高橋諒子、今西 哲、小林千晶、梅津知宏、片桐誠一郎、大屋敷一馬、大屋敷純子: アザシチジン耐性白血病細胞における BET ファミリー阻害剤の分子

機構の解明、第 176 回医学会総会（2015 年 11 月 7 日、東京）

【特許申請】

1. 発明の名称：細胞増殖抑制剤、抗がん剤、およびメチル基転移酵素阻害剤に対する感受性増強剤
発明者：今西 哲、大屋敷純子、大屋敷一馬
出願人：東京医科大学
出願番号：特願 2015-183778
国内外の別：国内

【研究費取得】

1. 大屋敷純子：平成 25 年度選定 文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業、研究代表、「生体分子情報による次世代型がん個別最適化治療法の開発（事業番号：S1311016）」
2. 大屋敷純子：平成 26 年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 C、「新規がん分子マーカーとしてのテロメア機能性 RNA の解析」研究代表
3. 大屋敷純子：平成 27 年度 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 B、「エクソソーム解析系に基づく造血器腫瘍の新規診断法の開発」研究分担
4. 大屋敷純子：平成 27 年度ノバルティス ファーマ研究助成「移植後 GVHD に対する免疫制御型改変エクソソーム療法の開発」研究代表
5. 梅津知宏：平成 26 年度 第 9 回小林がん研究助成（先駆的研究）「多発性骨髄腫におけるエクソソーム含有マイクロ RNA を標的とした新規治療法の開発」研究代表
6. 梅津知宏：平成 26 年度 東京医科大学研究助成金「がん環境を制御する新たな機構の解明-がん細胞-骨髄間質細胞相互作用をターゲットとした新規治療法の開発を目指して-」研究代表
7. 梅津知宏：平成 27 年度 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 C、「間質由来エクソソームの加齢性変化が関与するがん間質の新規発生機序の解明」研究代表
8. 梅津知宏：平成 27 年度 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 B、「エクソソーム解析系に基づく造血器腫瘍の新規診断法の開発」研究分担
9. 梅津知宏：平成 27 年度 公益財団法人 東京生化学研究会 研究奨励金-I（発がん・老化のエピジェネティクス）「抗加齢型 miRNA を内包させた改変エクソソームによる新規治療法の開発」
10. 今西 哲：平成 27 年度 武田科学財団医学系研究奨励、「クロマチン制御と DNA 修復のリンクにおける BET ファミリーの役割の解明」研究代表
11. 小林千晶：平成 27 年度 東京医科大学科研費フォローアップ助成金「アザシチジン治療効果予測のための実用的テロメア機能性 RNA 測定法の開発」

【学生教育】

1. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「遺伝子病の分子基盤」2014年4月9日
2. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「遺伝子と疾患：メンデル遺伝」2014年4月16日
3. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「遺伝子と疾患：多因子遺伝」2014年4月23日
4. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「遺伝子診断と遺伝子・細胞治療」2014年4月30日
5. 大屋敷純子：東京医科大学・大学院 分子病態学特論「がん分子病態の最新研究」2014年5月7日
6. 大屋敷純子：東京医科大学・医学部4年 臨床遺伝学「症例から学ぶ臨床遺伝学：多因子遺伝・家族性腫瘍・遺伝子検査」2014年5月18日
7. 大屋敷純子：東京薬科大学・生命科学部 3年 生命医科学特講「これからのゲノム医療」2014年7月11日

【セミナー・大学院特別講義】

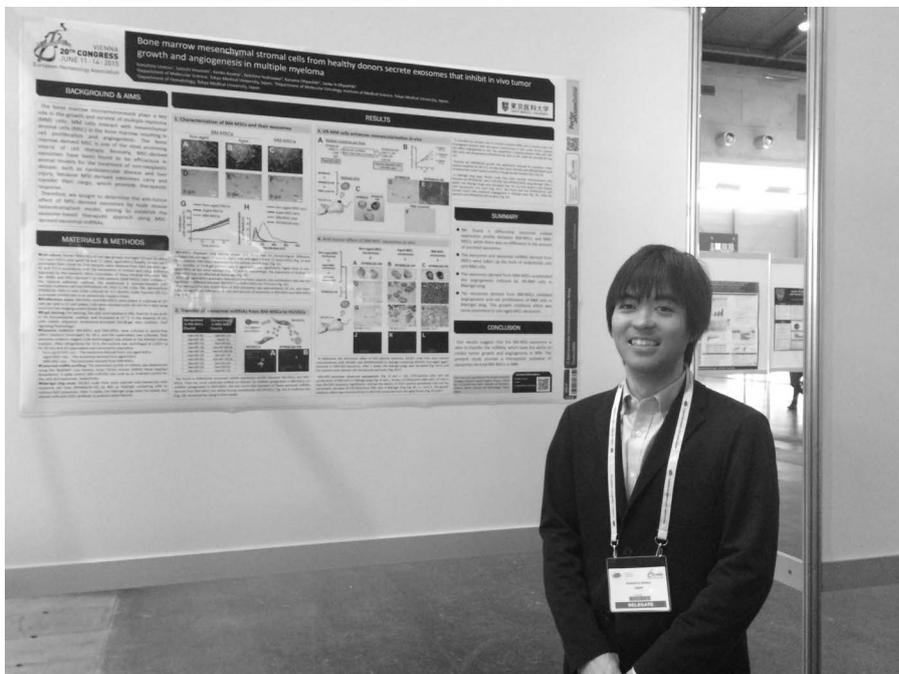
1. 第8回次世代型がん研究戦略セミナー（大学院特別講義）
タイトル：細胞外小胞エクソソームがもたらす新たな生命科学
講師：国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野 吉岡 祐亮先生
日時：2015年2月27日
場所：東京医科大学病院 教育研究棟 10階 1001会議室
2. 第9回次世代型がん研究戦略セミナー（大学院特別講義）
タイトル：分子イメージングが拓く T細胞活性化の時空間的制御機構
講師：東京医科大学 免疫学分野 主任教授 横須賀 忠先生
日時：2015年12月24日
場所：東京医科大学病院 6階 第1会議室

【社会活動】

1. 大屋敷純子：日本血液学会 代議員
2. 大屋敷純子：日本小児血液学会臨床研究審査委員（内科系血液・腫瘍専門委員）
3. 大屋敷純子：新宿地域産業保健センター相談医
4. 大屋敷純子：特別研究員等審査会専門委員及び国際事業委員会書面審査員・書面評価員（日本学術振興会）
5. 大屋敷純子：メディア掲載 日本経済新聞（2015年6月8日）「細胞が放出エクソソーム：がん進行・転移に関与」



6th JSH International Symposium 2015 (Karuizawa, Japan, May 22-23, 2015) : 東京医科大学血液内科学分野が主催する日本血液学会国際シンポジウムにて。後列左から東（博士研究員）、武内（M2）、今西（助教）、高橋（卒研）、関野（卒研）、大屋敷純子（教授）、大屋敷一馬（学会長）。前列左から山本（技術員）、小林（助手）。



20th Congress of European Hematology Association (EHA) (Vienna, Austria, June 11-14, 2015) : 梅津講師、ヨーロッパ血液学会で「エクソソーム治療」について発表。

運動器科学研究部門 (Department of Locomotor Science)

【研究スタッフ】

教授	中島 利博
講師	藤田 英俊
講師	荒谷 聡子
研究員	柴田 勝一郎
研究員	中島 若巳
書記	新田 齋美
書記	山内 早有里

【研究概要】

私たちは、これまで人類が経験したことのない超高齢化社会と飽食の時代を迎え、国民の大きな関心は健康的で活動的な生活であり、それを阻む代表的な病態がロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームであることは周知の事実です。関節痛を訴える患者数は全国で約 800 万人、関節リウマチは 80 万人、肥満に関しては成人の男性約 30 %、女性約 20 % と推定され、医療政策上今世紀の最大の問題となっています。

上記のような国民の負託に応えるため、わたしたちはロコモティブシンドロームの代表的疾患である関節リウマチの関節より E3 ユビキチン化酵素シノビオリンを発見しました。同遺伝子の機能解析により、癌、肝硬変、さらに肥満・糖尿病などのメタボリック症候群にも密接に関与することを世界に先駆けて報告しました。さらに、シノビオリン抑制剤開発に成功しています。今後、わたしたちの研究チームは大学における先端科学のノウハウを活用し、病態研究とともに、そのトランスレーショナル研究の産物である上記の化合物の薬理作用の分子メカニズムを明らかにし、上記疾患群の国民へ科学的裏付けのある医薬品・サプリメントを提供するためのプラットフォームを形成することを目指します。

【研究内容】

1. 難治性病態の研究について

関節リウマチ (RA) は Quality of life を脅かす代表的な疾患です。科学的、かつ根治的な治療法確立のためにも RA の病因・病態形成の全貌を明らかにすることが求められています。その病態に関しては、免疫応答異常、滑膜細胞の過剰増殖、骨・軟骨破壊、線維化などの病的なプロセスが相互作用し時空間的に多様な病態を呈しながら症状が進行することが知られています。これまでにわたしたちは、このうち滑膜細胞の過剰増

殖に着目して研究を進め、RA に関わる E3 ユビキチン化酵素シノビオリンを発見しました (*Gene Deve.* 2003)。シノビオリンが RA 滑膜細胞に過剰発現することにより、小胞体関連分解(ERAD) を活性化し、正確な折りたたみに失敗した不良品タンパク質の再生機能を増加させます。そして、この hyper-ERAD という状態が不良品タンパク質の蓄積による小胞体の破綻、細胞死を回避させ、結果として滑膜細胞を増殖させるという新たな病態論を展開しました (*Nature Rev Rheum.* 2008)。

同遺伝子のコンディショナルノックアウトマウスの解析を行い、最近、シノビオリンがリウマチのみならず、線維化、さらには肥満・糖尿病などのメタボリック症候群に重要な役割を果たしていることを発見しました (*Genes Deve.* 2014, *EMBO J.* 2015)。中島は米国にて 1990 年代の転写研究のパラダイムシフトである「転写統合装置」という概念の提唱と、その実証に関する先駆的研究 (*Nature* 1995, *Cell* 1996&1997, *Genes Dev.* 1996, *Nature Genet.* 1998&2000 など) の主導的役割を果たしてきました。中島にとってはセレンディピティーのように転写統合装置 PGC-1 β がシノビオリンの分子標的であり、その機能を負に制御することで、ミトコンドリアの biogenesis とエネルギー代謝を調節するという新規経路を発見しました。さらに、この調節機構を制御する植物成分を発見し、ロコモータイプ症候群とメタボリック症候群に対するサプリメントの発売までたどり着くことができました。今後、これらの基盤研究から橋渡し研究までを戦略的に展開したいと考えています。

2. 中央アジアで蔓延するリウマチ性心疾患の分子疫学的研究

わたしたちはキルギス共和国 (以下、キルギス) からの要請により、2006 年に医学交流のため同国を訪問した際に、我が国では人口 10 万人当たり 0.5 人以下の発症率と現在ではほとんど診ることのなくなったリウマチ熱 (Rheumatic fever: 以下、RF) が、中央アジア諸国では未だに猛威を奮っていることを見出しました。さらに、キルギス国立心臓病センターとの国際共同研究により、顕在化しない RF の後遺症も含めたリウマチ性心疾患 (Rheumatic heart diseases : 以下、RHD) が、国土の 94 % 以上が海拔千メートル以上の山地から成り、山岳地帯ともなれば 4000 メートルを超える高地での生活、つまり低酸素と、“オオカミの次に羊を食べる生き物”と称されるほどの肉食中心の食習慣とソビエト時代からのウオッカの飲酒とあわせて、当該地域での死因の過半数を占める 60 歳までの心不全の潜在的リスクファクターであることを報告しました。

医療介入により改善可能な RF/RHD の克服のため、同国より 10 年の間に、小児リウマチ専門医の留学生の受け入れ、40 歳未満の若年者の心・脳血管障害の 8 名の患者の日本での治療、8 度の現地調査と総計 3000 人を超える溶連菌感染の細菌学的検査、これら調査結果の論文化・国際シンポジウムの開催などの情報発信、さらに迅速診断キットの認可の法整備、母子手帳・医師向けプロトコルの作成と頒布、在キルギス日本大使館から ODA 申請による最新型の超音波検査機の導入など、この問題に対する主導的役割を担っています。特に、平成 25 年度から科研費海外調査研究のもと、キルギスのほぼ全土を網羅する 2000 名を超える詳細なフィールド調査を行い、RF/RHD の有無、聴

打診、心電図、心エコーなどの理学的所見、溶連菌を中心とした細菌感染症の頻度、家族歴など 100 を超える項目に関する調査を完遂しました。これらの人道的活動は高く評価され、中島はキルギスより医療分野に関する国家顧問を 2008 年より 2016 年まで任命され、2015 年には保健大臣より特別栄誉賞を授与されました (http://www.tokyo-med.ac.jp/160122HPNews_nakajima.pdf)。さらに 2015 年 10 月、今後の研究の発展に不可欠なキルギス—日本研究センターを開所することができました (<http://www.tokyo-med.ac.jp/151029press%20release.pdf>)。

3. 研究資金の獲得に関して

研究の推進のためのドライビングフォースとして必要不可欠な研究資金・研究環境（機器・設備を含む）の整備のため、本学着任当時より科研費の添削（延べ 300 人以上）をはじめ、自主自学館の臨床共同研究センターの整備、大学院生に対する研究費獲得に関する講義などを積極的に行っています。

【学術論文・総説など】

1. Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8⁺ as well as CD4⁺ T cells to treat associated myelopathy. 2015 *J Infect Dis*. 211(2):238-48
2. Nakajima F, Aratani S, Fujita H, Yagishita N, Ichinose S, Makita K, Setoguchi Y, Nakajima T. Synoviolin inhibitor LS102 reduces endoplasmic reticulum stress-induced collagen synthesis in an in vitro model of stress-related interstitial pneumonia. 2015 *Int J Mol Med*. 35(1):110-6
3. Nakajima F, Komoda A, Kawate M, Aratani S, Fujita H, Nakatani K, Akiyama M, Makita K, Nakajima T. Effects of Xenon Irradiation of Stellate Ganglion Region on Fibromyalgia. 2015 *Journal of Physical Therapy Science*. 27(1):209-12
4. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Magnus J.H, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Eskil E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 β . 2015 *EMBO J*. 34(8):1042-55

【学会発表、講演など】

1. 小松梨恵、佐藤知雄、山野嘉久、遊道和雄、別府諸兄、西岡久寿樹、中島利博、藤井亮爾：コラーゲン誘導関節炎における CDK6 阻害剤の効果、第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会（2015 年 4 月 23 日、愛知）

2. 藤田英俊、荒谷聡子、中島利博、須藤カツ子、中島若巳、稲津正人、西岡久寿樹、原直美、内野博之：慢性炎症と肥満とをつなぐシノビリオンにおけるエネルギー代謝調節機構、第175回東京医科大学医学会総会（2015年6月6日、東京）
3. Omurzakov N、三浦直樹、川原幸一、西順一郎、八木下尚子、荒谷聡子、中島利博：キルギス共和国における溶連菌感染症ならびにその合併症であるリウマチ性心疾患/リウマチ熱の現状—9年間のフィールド調査について—Study of Rheumatic Fever/Rheumatic Heart Diseases in Kyrgyz Republic、海外学術調査フェスタ（2015年6月27日、東京）
4. 荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、中島若巳、西岡久寿樹、中島利博：私たちが開発した世界初の E3 ユビキチン化酵素シノビオリン阻害剤の可能性、第5回 医薬工3大学包括連携推進シンポジウム（2015年6月20日、東京）
5. 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、須藤カツ子、内野博之、稲津正人、臼井正彦、西岡久寿樹、中島利博：リウマチ発症因子シノビオリンによるエネルギー代謝調節機構、第5回 医薬工3大学包括連携推進シンポジウム（2015年6月20日、東京）
6. Nakajima T：Synoviolin and metabolic disorder、Shanghai-Tokyo Workshop on Rheumatology 2015（2015年7月31日、上海）
7. 荒谷聡子：私達が開発した世界初の E3 ユビキチン化酵素シノビオリン阻害剤 LS シリーズの可能性について、第16回 運動器科学研究会（2015年9月12日、鹿児島島）
8. 藤田英俊：慢性炎症に機能するシノビオリンの新しい生体機能、第16回 運動器科学研究会（2015年9月12日、鹿児島島）
9. 黒岩義之、横田俊平、中村郁朗、中島利博、平井利明、西岡久寿樹：Anatomical diagnosis からみた HANS 発症のメカニズム、日本線維筋痛症学会第7回学術集会（2015年10月3日、東京）
10. 横田俊平、黒岩義之、中島利博、西岡久寿樹：身体多機能障害疾患としての HANS の症候と一元的病巣の推察、日本線維筋痛症学会第7回学術集会（2015年10月3日、東京）
11. 平井利明、横田俊平、中村郁朗、黒岩義之、中島利博、西岡久寿樹：HANS の治療について、日本線維筋痛症学会第7回学術集会（2015年10月3日、東京）
12. 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、西岡久寿樹、中島利博：慢性炎症に関わるシノビオリンの新しい生体機能、日本線維筋痛症学会第7回学術集会（2015年10月3日、東京）
13. 中村郁朗、横田俊平、黒岩義之、中島利博、西岡久寿樹：HPV ワクチン副反応の国際的共通性、日本線維筋痛症学会第7回学術集会（2015年10月3日、東京）
14. 薦田昭宏、窪内郁恵、橋本聡子、黒田祐子、中島若巳、澁谷美雪、中谷 孝、中島利博：線維筋痛症の認知的側面に対するリハビリテーション、日本線維筋痛症学会第7回学術集会（2015年10月3日、東京）

15. 窪内郁恵、薦田昭宏、橋本聡子、渡邊彩花、島津 央、河口 佑、青山 勝、渡邊真也、中谷 孝、中島利博：線維筋痛症例に対する反復性経頭蓋磁気刺激法の効果と関連因子、日本線維筋痛症学会第7回学術集会（2015年10月3日、東京）
16. 臼井千恵、西岡健弥、荒谷聡子、藤田英俊、山野嘉久、中島利博、西岡久寿樹：線維筋痛症の心的外傷性ストレスに対する脆弱性：東日本大震災後19ヵ月間の追跡研究、日本線維筋痛症学会第7回学術集会（2015年10月3日、東京）
17. 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、中谷 孝、中島利博：大腿骨頸部骨折が発症の引き金となった背部痛・咽喉頭部異常感に仙骨硬膜外ブロックが有効であった線維筋痛症の1症例、日本線維筋痛症学会第7回学術集会（2015年10月3日、東京）
18. 西森美佐子、尾崎鈴子、藤島みどり、山口結花、梅原由加里、荒谷聡子、中島若巳、中谷 孝、中島利博：線維筋痛症における超音波検査の有用性の検討、日本線維筋痛症学会第7回学術集会（2015年10月3日、東京）
19. 山口結花、藤島みどり、梅原由加里、長野愛子、永森ひさみ、北川中行、中谷 孝、中島利博：線維筋痛症・難病センター外来看護師としての取り組み、日本線維筋痛症学会第7回学術集会（2015年10月3日、東京）
20. Nakajima T：Decade of Kyrgyz - Japanese cooperation: the mission against the chronic rheumatic heart diseases - past, present and future. KYRGYZ NATIONAL CONGRESS OF RESPIRATORY AND ALLERGIC DISEASES/EURO-ASIAN INTERNATIONAL PRIMARY CARE RESPIRATORY GROUP (IPCRG) SYMPOSIUM/ III KONGRESS OF KYRGYZ THORACIC SOCIETY（2015年10月9日、キルギス）
21. Nakajima T：About prospects and future plans of the Kyrgyz - Japan cooperation in rheumatic fever. bOPENING CEREMONY OF KYRGYZ - JAPAN RESEARCH CENTER（2015年10月10日、キルギス）
22. 黒岩義之、横田俊平、中村郁朗、中島利博、西岡久寿樹、平井利明：ヒト・パピローマウイルス・ワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察、第68回日本自律神経学会総会（2015年10月30日、愛知）
23. 平井利明、井口保之、横田俊平、中村郁朗、中島利博、西岡久寿樹、黒岩義之：ヒト・パピローマウイルス・ワクチン接種後の情動・自律神経障害：症候学的ならびに脳血流画像所見、第68回日本自律神経学会総会（2015年10月29日、愛知）
24. 荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博：E3 ユビキチン化酵素シノビリオン阻害剤の臨床応用への可能性、第176回東京医科大学医学会総会（2015年11月7日、東京）
25. 黒岩義之、横田俊平、中村郁朗、中島利博、平井利明、西岡久寿樹：HPV ワクチン副反応発症の病因・病態、第30回日本臨床リウマチ学会（2015年11月22日、兵庫）
26. 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、須藤カツ子、中島若巳、内野博之、西岡久寿樹、中島利博：慢性炎症に関わるシノビオリンの新規エネルギー代謝調節機構、第38

回日本分子生物学会（2015年12月4日、兵庫）

【特許申請】

なし

【研究費取得】

1. 中島利博：文部科学研究費補助金 基盤研究（B）（海外学術調査）、「中央アジアで蔓延するリウマチ性心疾患総合対策のための分子疫学的研究」、研究代表
2. 荒谷聡子：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）、「線維筋痛症における小胞体ストレスを介した疼痛制御機構の解析」、研究代表
3. 藤田英俊：文部科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究、「肥満を基盤としたリウマチ発症のメカニズムの解明」、研究代表
4. 中島利博：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）、「線維筋痛症における小胞体ストレスを介した疼痛制御機構の解析」、研究分担
5. 中島利博：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（B）、「新規致死性因子ヒストンによるインフラマソームの活性化機構の解析」、研究分担
6. 中島利博：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）、「滑膜細胞調節因子シノビオリンによる関節リウマチ骨軟骨破壊機構の解明」、研究分担
7. 荒谷聡子：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）、「滑膜細胞調節因子シノビオリンによる関節リウマチ骨軟骨破壊機構の解明」、研究分担
8. 藤田英俊：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）、「滑膜細胞調節因子シノビオリンによる関節リウマチ骨軟骨破壊機構の解明」、研究分担
9. 中島利博：文部科学省経常費補助金 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業、「機能性磁性ナノビーズ技術を基盤とする難治性疾患におけるタンパク質分解機構の解明と新規治療法の開発」、研究分担
10. 中島利博：文部科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究、「選択的ユビキチン化阻害剤を用いたミスセンス病の治療法開発」、研究代表
11. 中島利博：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）、「肩関節変性疾患の病態解明」、研究分担
12. 中島利博：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）、「非アルコール性脂肪性肝炎の肝線維化に対する Synovilion の役割の検討」、研究分担
13. 中島利博：未来医科学研究寄付講座、研究代表

【学生教育】

1. 中島利博：東京医科大学大学院医学研究科 修士課程 1 年次「分子病態学特論」2015年5月14日、6月11日、7月9日
2. 中島利博：東京薬科大学生命科学科 3 年次「生命医科学特講」2015年6月6日

3. 中島利博: 東京医科大学大学院医学研究科 博士課程 共通基礎講義「グラント申請の書き方・研究資金の確保」2015年2月17日、3月9日、3月16日

【セミナー・大学院特別講義】

1. 長崎大学セミナー
タイトル: タンパク質分解系によるエネルギー代謝調節と慢性炎症制御経路の発見
講師: 中島利博
日時: 2015年2月17日
場所: 長崎大学薬学部
2. 第17回 医学総合研究所セミナー ゲノム編集技術を用いた研究の将来展望
タイトル: ゲノム編集技術を用いた研究の将来展望
講師: 藤田英俊
日時: 2015年6月9日
場所: 東京医科大学病院教育研究棟3階会議室A
3. KKJセミナー 研究計画調書の最終点検と進化策II
タイトル: 研究計画調書のチェックポイントと支援の実際
講師: 中島利博
日時: 2015年10月20日
場所: 明治薬科大学剛堂会館

【社会活動】

1. 中島利博: キルギス共和国 国家顧問 (保健分野)
2. 中島利博: NPO 法人 シルクロードの健康的な未来を考える会 代表
3. 中島利博: 日本リウマチ学会 評議員
4. 中島利博: 日本臨床リウマチ学会 評議員
5. 中島利博: 日本線維筋痛症学会 理事
6. 中島利博: 高知新聞「健康の連絡便」に月1回寄稿
7. 中島利博: 一般社団法人キルギスタン鹿児島友好協会 理事
8. 中島利博: キルギス - 日本研究センター 開設
9. 中島利博: キルギス共和国健康大臣より特別表彰

難病分子制御学部門 (Department of Molecular Regulation for Intractable Diseases)

【研究スタッフ】

兼任教授	西本 憲弘
助教（特任）	村上 美帆
客員講師	伊藤 眞里
秘書	宮崎 悦子

【研究概要】

2015年1月1日より「難病の患者に対する医療等に関する法律」が施行され、難病を持つ患者に対する新たな社会保障制度がスタートしました。しかし、多くの難病は、根本的な原因はもとより、病態すらすべてが明らかになったわけではありません。病因の解明と治療法の確立こそが求められています。

我々の研究室では、「ベンチからベッドサイドへ」そして「ベッドサイドからベンチへ」の合言葉をモットーに、最新のバイオインフォマティクス技術・ヒト人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cells: iPS細胞）技術を用いて、免疫難病の病態と発症メカニズムの研究を行っています。そして、新たな治療標的分子の同定や診断法の確立を目指しています。また、患者の臨床データベースを構築し、臨床研究に役立てようとしています。

基礎的研究のテーマの1つは関節リウマチの病態解明です。関節リウマチは全身の関節に炎症を生じ、増悪と改善を繰り返しながら進行する全身性自己免疫疾患です。患者の関節組織では活性化した破骨細胞により骨が壊されて行きます。私達は、関節リウマチ患者からiPS細胞を樹立し、試験管内でiPS細胞から破骨細胞へ分化させることに成功しました。現在、このシステムを用いて、関節破壊に対する遺伝的要因の関与を明らかにすべく研究を行っています。

臨床研究では、「IL-6阻害とT細胞抑制による関節リウマチ患者の免疫機能に対する修飾の相違点」に関する研究、「関節リウマチの「ドラッグホリデー」と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究」、「生物学的製剤治療で効果不十分時のイグランチモド追加併用効果の検討（CHASE試験）」を、多施設共同研究として行い、着実に成果を挙げています。

我々の研究室は、大阪のほぼ中心に位置する心斎橋にあります。西本兼任教授が開設した大阪リウマチ・膠原病クリニックに併設されており、ベッドサイドで学んだ問題点を研究室にもどって研究する一方で、基礎的研究で明らかになったことを、臨床に応用するという双方向研究を行うには最適の環境が整っております。患者様の協力を得て、クリニックのスタッフと共同で臨床研究を行っています。

【研究内容】

1. DNA マイクロアレイを用いた免疫難病の病態解析と診断法の確立

多くの免疫難病の根本的な病因は不明です。免疫システムは、感染性微生物や癌細胞などを排除する防御システムであり、本来は精巧に制御されています。分子間のネットワークによる制御もそのひとつです。このネットワークには多数の分子が関わっていることから、ネットワークの異常を解析するには網羅的な解析が必要です。DNA マイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現解析と最新のバイオインフォマティクス解析の応用により、それが可能となりました。

これまでの研究で全身性エリテマトーデスにおいて、DNA 修復酵素の機能低下が病態に関与していることを明らかにしました。また、全身発症型若年性特発性関節炎の患児ではミトコンドリアの機能が低下していることを明らかにしました。さらに、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）「関節リウマチにおける骨髄・骨格形成細胞間ネットワークの解明と根治療法の開発」（2011-2013 年度）の研究で、関節リウマチ患者の骨髄において、免疫機能の異常な活性化が生じていることを明らかにするとともに、骨髄細胞の単球系細胞への分化に異常があることを見出しました。

2. iPS 細胞を用いた関節リウマチの骨髄細胞初期分化異常、破骨細胞分化異常の解明

関節リウマチの主病巣は骨髄であることが示唆され、免疫細胞の初期の増殖・分化の異常が病態形成に関与する可能性があります。従って、根治療法に結びつけるには、骨髄での初期分化異常の有無を明らかにせねばなりません。私達は特に単球系細胞に着目しました。単球系細胞は、免疫システムの調節のみならず骨代謝にも関わっており、その分化異常の有無を知ることは、関節リウマチの病因解明にとってきわめて重要です。この目的を達成するために、ヒト人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cells : iPS 細胞）の技術を応用しました。京都大学 iPS 細胞研究所の中畑龍俊先生、斎藤 潤先生らとの共同研究で、関節リウマチ患者から iPS 細胞を樹立し、*in vitro* で間葉系細胞、さらには単球への分化を誘導することに成功しました。この系を用いて、関節リウマチの骨髄細胞の分化と機能の異常がどの段階で生じるかを検討したところ、単球系細胞への初期分化の過程で、CD14⁺CD15⁺ダブルポジティブ細胞が出現すること、さらに、この特殊な細胞は健常人に比べて関節リウマチ患者由来の iPS 細胞から多く分化されることを見出しました。現在、これらの異常がどのような遺伝的背景に由来するかを検討中です。また、iPS 細胞を用いて破骨細胞への分化実験系を樹立しました。現在、遺伝的な要因の関与について解析中です。

3. 臨床研究

i. IL-6 阻害と T 細胞抑制による関節リウマチ患者の免疫機能に対する修飾の相違

トシリズマブ (TCZ) は、炎症性サイトカインとしてのインターロイキン 6 (IL-6) の作用を阻害することに加え、T 細胞と B 細胞の分化を制御し、自己免疫現象を抑制する可能性が考えられます。本研究では、バイオナイーブの関節リウマチ患者において、TCZ 治療による T・B 細胞サブセットへの影響を検証するとともに、作用機序の違うアバタセプトと比較することで、TCZ による効果発現機序を明らかにすることを目的としています。そして最終的には、IL-6 阻害治療と T 細胞の活性化抑制治療を使い分ける方法の確立を目指しています。現在、大阪リウマチ・膠原病クリニックとの共同で本研究を実施しています。

ii. 関節リウマチの「ドラッグホリデー」と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究

関節リウマチ患者に生物学的製剤等を使用し、臨床的寛解が得られたならば、治療継続により長期間の構造的寛解、機能的寛解が維持できることが明らかになっています。しかし、生物学的製剤の長期安全性は未確立であり、医療費負担の増大も大きな課題です。疾患を再燃させることなく生物学的製剤を減量・中止できればこれらの問題の多くは解決します。私達は、IL-6 を標的とする生物学的製剤トシリズマブ (TCZ) 治療により、血中 MMP-3 の正常化かつ IL-6 \leq 12.9 pg/mL を達成した患者は、TCZ を中止しても約 40%が少なくとも 1 年間再燃しないことを、臨床試験として実施した DREAM 研究で証明しました (*Mod Rheumatol.* 2014 24:17)。本研究では、関節リウマチの薬剤「フリー」寛解の予測因子としての血中 IL-6 の有用性を、実臨床において検討することを目的としています。本研究は、産業医科大学の田中良哉班長が推進する「関節リウマチ患者の「ドラッグホリデー」を目指す治療ガイドラインの確立と検証 (FREE-J 試験)」研究のサブ解析として実施しております。

iii. 生物学的製剤治療で効果不十分時のイグラチモド追加併用効果の検討 (CHASE 試験)

生物学的製剤は強力な治療薬ですが、全員が寛解を達成できるわけではありません。そこで、効果不十分な症例に NF- κ B を阻害するイグラチモドを追加併用することにより、治療効果の増強が見られるか否か、さらには、血中サイトカインの推移を検討することで、効果発現機序を明らかにすることを目的としています。

【学術論文・総説など】

1. Ogata A, Amano K, Dobashi H, Inoo M, Ishii T, Kasama T, Kawai S, Kawakami A, Koike T, Miyahara H, Miyamoto T, Munakata Y, Murasawa A, Nishimoto N, Ogawa N, Ojima T, Sano H, Shi K, Shono E, Suematsu E, Takahashi H, Tanaka Y, Tsukamoto H, Nomura A; MUSASHI Study Investigators. Longterm Safety and Efficacy of Subcutaneous Tocilizumab Monotherapy: Results from the 2-year Open-label Extension of the MUSASHI Study. *J Rheumatol.* 2015 May;42(5):799-809

2. Ohtsuji M, Lin Q, Nishikawa K, Ohtsuji N, Okazaki H, Tsurui H, Amano H, Shirai T, Nishimoto N, Nishimura H, Hirose S. IL-6 signal blockade ameliorates the enhanced osteoclastogenesis and the associated joint destruction in a novel FcγRIIB-deficient rheumatoid arthritis mouse model. *Mod Rheumatol*. 2015 Mar;25(2):270-7
3. 西本憲弘 : 特集<Clinical Science>-慢性疼痛の脳科学-序. 炎症と免疫. 先端医学社. 2015 23(3):35-6
4. 村上美帆, 西本憲弘 : IL-6 阻害薬と関節リウマチの骨・軟骨病変の制御. CLINICAL CALCIUM. 医薬ジャーナル社. 2015 25(12):111-7

【学会発表、講演など】

1. Mimori T, Atsumi T, Harigai M, Nishimoto N, Sumida T, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Nakasone A, Takagi N, Ishiguro N. Effect of baseline disease duration on development of clinical remission in the RA patients receiving Tocilizumab—data from PMS with tocilizumab in BIOLOGICS-NAÏVE RA patients (first bio) study. EULAR 2015 (Rome, Italy, Jun. 10-13, 2015)
2. Mimori T, Atsumi T, Harigai M, Nishimoto N, Sumida T, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Nakasone A, Takagi N, Ishiguro N. Effectiveness and safety of tocilizumab in biologics-naïve rheumatoid arthritis patients: Postmarketing surveillance for investigating success in achieving clinical and functional remission and sustaining efficacy with tocilizumab in biologics-naïve RA patients (the FIRST bio study). EULAR 2015 (Rome, Italy, Jun. 13, 2015)
3. Sekiguchi M, Fujii T, Kitano M, Matsui K, Hashimoto H, Yokota A, Miki K, Yamamoto A, Fujimoto T, Hidaka T, Shinmyou N, Maeda K, Kuroiwa T, Yoshii I, Murakami K, Ohmura K, Morita S, Kawahito Y, Nishimoto N, Mimori T, Sano H. Biologic-Naïve rheumatoid arthritis patients with anti-citrullinated protein antibody in elderly and with concomitant use of methotrexate in younger significantly affect the achievement of sustained clinical remission by abatacept treatment (Abroad study). EULAR 2015 (Rome, Italy, Jun. 10-13, 2015)
4. Quartuccio L, Corazza L, Ramos-Casals M, Retamozo S, Mohamed Gaafar R, Ferraccioli, Gremese GE, Tzioufas A, Voulgarelis M, Vasilopoulos D, Koutsianas C, Scarpato S, Salvarani C, Guillevin L, Terrier B, Cacoub P, Saccardo F, Gabrielli A, Fraticelli P, Tomsic M, Tavoni A, Nishimoto N, Filippini D, Scaini P, Zignego AL, Ferri C, Sansonno D, Monti G, Pietrogrande M, Galli M, Bombardieri S, Devita S. Cryoglobulinemic vasculitis and primary sjogren's syndrome are independent risk factors for lymphoma in a large worldwide population of patients with positive serum cryoglobulins. EULAR2015 (Rome, Italy, Jun. 12, 2015)
5. Ito MN, Murakami M, Ochi K, Shimaoka Y, Ochi T, Nishimoto N. Composition of

dendritic cell and NK cell-related network with abnormally expressed glycosylation-related molecules in the bone marrow cells from patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2015 (Rome, Italy, Jun. 11, 2015)

6. Ito MN, Murakami M, Saito M, Niwa A, Osawa M, Nakahata T, Nishimoto N. Monocytes differentiated from iPS cells derived from rheumatoid arthritis patients express more m-scf-receptor together with rank than those from healthy donors resulting in the accelerated osteoclastogenesis. EULAR 2015 (Rome, Italy. Jun. 10-13, 2015)
7. Tanaka Y, Hirata S, Amano K, Atsumi T, Yamamoto K, Sumida T, Takeuchi T, Kohsaka H, Mimori T, Kawakami A, Nishimoto N, Tanaka E, Kaneko Y, Yasuoka H, Fukuyo S, Saito K. TREATMENT STRATEGY TARGETING STRUCTURAL REMISSION IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: A MULTI-CENTRAL, PROSPECTIVE, COMPARATIVE STUDY TARGETING JOINT DAMAGE TO ZERO (ZERO-J STUDY). EULAR 2015 (Rome, Italy, Jun. 10-13, 2015)
8. Sekiguchi M, Fujii T, Kitano M, Matsui K, Miki K, Hashimoto H, Yokota A, Yamamoto A, Fujimoto T, Hidaka T, Shimmyo N, Maeda K, Kuroiwa T, Yoshii I, Murakami K, Ohmura K, Morita S, Kawahito Y, Nishimoto N, Mimori T, Sano H. Predicting factors associated with sustained clinical remission by abatacept are different between in younger and elderly patients with biologic-naïve rheumatoid arthritis (The ABROAD study). ACR 2015 (San Francisco, USA, Nov. 7-11, 2015)
9. Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, Mimori T, Nishimoto N, Sumida T, Takeuchi T, Tanaka Y, Takagi N, Nakasone A, Yamanaka H. Effectiveness and safety of Tocilizumab in Biologics-Naïve RA Patients – Postmarketing Surveillance for Investigating Success in Achieving Clinical and Functional Remission and Sustaining Efficacy with Tocilizumab in Biologics -Naïve RA Patients (FIRST Bio) Study. ACR 2015 (San Francisco, USA, Nov. 7-11, 2015)
10. 西本憲弘：実臨床におけるケアラムの有用性、大阪リウマチ薬物治療懇話会（2015年1月27日、大阪）
11. 西本憲弘：眼科医にもわかる免疫治療、第2回OUM（2015年1月29日、大阪）
12. 西本憲弘：バイオ医薬品の過去・現在・未来（2015年2月8日、広島）
13. 西本憲弘：私が選ぶBioの基準、第4回実地医生物学的製剤研究会カンファレンス（2015年3月1日、東京）
14. 西本憲弘：バイオ医薬品の過去・現在・未来.第19回大阪RAフォーラム（2015年3月12日、大阪）
15. 西本憲弘：関節リウマチの最新治療、大阪臨床整形外科医会研修会（2015年3月14日、大阪）
16. 伊藤眞里、村上美帆、西本憲弘：関節リウマチ（RA）患者iPS細胞を用いた破骨細胞分化系の構築と分化能の検討、第59回日本リウマチ学会総会・学術集会（2015

年4月23日、愛知)

17. 伊藤眞里、村上美帆、越智健介、島岡康則、越智隆弘、西本憲弘：関節リウマチ患者骨髄における糖鎖修飾異常の検討、第59回日本リウマチ学会総会・学術集会（2015年4月24日、愛知）
18. 関口昌弘、藤井隆夫、西本憲弘、三森経世、佐野 統ほか：バイオナインーブ関節リウマチ患者に対するアバタセプトの有用性と48週寛解達成予測因子の検討（ABROAD試験）、第59回日本リウマチ学会総会・学術集会（2015年4月24日、愛知）
19. 大辻希樹、林 青順、西川桂子、岡崎英規、天野浩文、西村裕之、西本憲弘、白井俊一、広瀬幸子：関節炎自然発症FcγR II B欠損マウスにおける抗IL-6R抗体の予防および治療効果の解析、第59回日本リウマチ学会総会・学術集会（2015年4月24日、愛知）
20. 西本憲弘：The journey from IL-6 to ACTEMURA、中外製薬宇都宮工場
21. 西本憲弘、村上美帆、伊藤眞里：関節リウマチにおける自己抗体、活性化T細胞、そしてIL-6の意義、第7回KOCS小児リウマチ研究会（2015年5月30日、福岡）
22. 西本憲弘：Bio製剤はこう使う、専門開業医の立場から IBD Specialists of Private Clinic（2015年6月6日、大阪）
23. 西本憲弘：トシリズマブのPersonalized Medicine、第4回サイトカインセミナー北里大学（2015年5月24日、神奈川）
24. 西本憲弘：トシリズマブのPersonalized Medicine、三浦半島Biologics講演会（2015年7月7日、神奈川）
25. 西本憲弘：トシリズマブのPersonalized Medicine、静岡東部IL-6阻害薬研究会（2015年7月9日、静岡）
26. 西本憲弘：バイオ医薬品の過去・現在・未来、第17回生物学的製剤を考える会（2015年7月15日、広島）
27. 西本憲弘：リウマチ性疾患の皮膚病変と炎症性サイトカイン、第39回日本小児皮膚科学会学術大会（2015年7月19日、鹿児島）
28. 伊藤眞里、村上美帆、丹羽 明、大澤光次郎、齊藤 潤、中畑龍俊、西本憲弘：関節リウマチ患者由来iPS細胞から分化した単球は、破骨細胞分化能が高い、第36回日本炎症・再生医学会 虎ノ門ヒルズフォーラム（2015年7月24日、東京）
29. 西本憲弘：新潟病院薬剤師講演会（2015年7月24日、新潟）
30. 西本憲弘：トシリズマブのPersonalized Medicine、第8回山陰IL-6研究会（2015年9月9日、島根）
31. 西本憲弘：抗リウマチ薬を使いこなす、第125回中部日本整形外科災害外科学会 サブスペシャリティシンポジウム（2015年10月3日、愛知）
32. 西本憲弘：生物学的製剤で効果不十分な関節リウマチ患者に対するイグラチモドの有用性、DMARDsを語る会in鹿児島（2015年10月7日、鹿児島）
33. 西本憲弘：生物学的製剤で効果不十分な関節リウマチ患者に対するイグラチモドの

有用性、DMARDsを語る会in東京（2015年10月31日、東京）

34. 西本憲弘：アクテムラの特徴を活かした使い方、新潟アクテムラミーティング（2015年11月4日、新潟）
35. 西本憲弘：生物学的製剤で効果不十分な関節リウマチ患者に対するイグラモチドの有用性、第30回日本臨床リウマチ学会（2015年11月21日、兵庫）
36. 西本憲弘：関西皮膚科Biologics研究会、バイオ医薬品の過去・現在・未来（2015年11月26日、大阪）
37. 西本憲弘：なにわDoctors Network、日本初の生物学的製剤アクテムラの開発の道のり（2015年12月16日、大阪）
38. 西本憲弘：実臨床における生物学的製剤の使い方、大阪リウマチカンファレンス北浜フォーラム（2015年12月19日、大阪）

【特許申請】

なし

【研究費取得】

1. 西本憲弘：文部科学省科学研究費 基盤研究（B）、研究代表者、「関節リウマチ特異的 iPS 細胞を用いた骨髄間葉系細胞の分化と機能異常の解明」研究分担者 村上美帆、伊藤真里
2. 村上美帆：文部科学省科学研究費 基盤研究（C）、研究代表者、「IL-6 阻害と T 細胞抑制による関節リウマチ患者の免疫機能に対する修飾の相違点」研究分担者 西本憲弘、伊藤真里
3. 西本憲弘：厚生労働省科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患実用化研究事業（免疫アレルギー疾患実用化研究分野））、研究分担者、「関節リウマチの「ドラッグホリデー」と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究」
4. 西本憲弘：産学共同研究（中外製薬（株）、「IL-6 の各種疾患における病態意義の解明」

【学生教育】

なし

【セミナー・大学院特別講義】

1. 大阪大学大学院 生命機能研究科 特別集中講義Ⅷ、免疫学の難病治療へのトランスレーショナルリサーチとバイオインフォマティクスの応用
講師：西本憲弘
日時：平成 27 年 1 月 19 日、21 日

【社会活動】

1. 西本憲弘：日本リウマチ学会 評議員
2. 西本憲弘：日本炎症・再生医学会 評議員
3. 西本憲弘：日本免疫学会 評議員
4. 西本憲弘：日本臨床リウマチ学会 評議員
5. 西本憲弘：日本リウマチ財団 登録医制度運営委員会

知的財産探索・技術移転部門 (Division of Translational Research)

【研究スタッフ】

准教授	稲津 正人
客員教授	永田 良一
客員研究員	木苗 貴秀
客員研究員	井上 正範
客員研究員	武田 泉穂
大学院生修士	川合 柚衣子

【研究概要】

本部門は、基礎研究から生まれてくる有望なシーズを共同研究開発という形でインキュベートして、産業化に結びつける橋渡し研究により医療に貢献していくことを目的として、トランスレーショナルリサーチを積極的に推進する基盤構築を進めている。

本年度は、トランスレーショナルリサーチを意識した基礎研究として、増殖異常を示す慢性副鼻腔炎鼻茸の新規治療薬の研究を行った。北里大学・北里生命科学研究所の太田智特別栄誉教授（2015年ノーベル生理学医学賞受賞）、砂塚敏明教授らが合成したジヒドロシュードエリスロマイシン誘導体（EM化合物）から有望な化合物を見出した。また、ドラッグ・リポジショニング研究により、既存医薬品の中から鼻茸線維芽細胞をアポトーシス誘導する医薬品を見出し、特許出願を行った。EM化合物に関しては、武田薬品の子会社であるセオリア・ファーマ株式会社が興味を示し、今後、共同研究の可能性を検討する。毛乳頭細胞を用いたドラッグ・リポジショニング研究により、既存医薬品の中から皮膚のケラチノサイトには影響せず、毛乳頭細胞を選択的にアポトーシスによる細胞死を誘導する薬物を見出し、永久脱毛剤として特許出願を行った。

【研究内容】

1. 新規マクロライド誘導体 EM900 シリーズによる鼻茸線維芽細胞に及ぼす影響

本研究は、抗菌活性が無く抗炎症作用のみを有する新規 12 員環マクロライド誘導体（ジヒドロシュードエリスロマイシン誘導体：EM 化合物）の抗炎症作用の評価を行うことを目的とする。クラリスロマイシン（CAM）などの 14 員環マクロライド系抗菌薬は、特有の抗炎症作用を有し、慢性鼻副鼻腔炎に著効し、薬物治療の基軸をなしている。しかし、抗菌活性を持つがゆえに耐性菌を誘導するという欠点もある。線維芽細胞は、慢性鼻副鼻腔炎の副鼻腔粘膜や鼻茸に増殖・活性化した状態で存在し、サイトカインなどを過剰産生し慢性鼻副鼻腔炎の病態形成に深く寄与している。本研究では、慢性鼻副鼻腔炎に対する抗菌活性の無い新規 12 員環マクロライド EM900 シリーズの抗炎症作用が

in vitro においてどの程度か、CAM と比較し、線維芽細胞のアポトーシス誘導を含む増殖制御作用を検討した。新規 12 員環マクロライド EM900 シリーズ (EM900、EM905、EM914、EM939) と CAM を慢性副鼻腔炎の副鼻腔粘膜から単離培養した線維芽細胞の培養上清中に添加し、48 時間後の線維芽細胞の細胞数およびアポトーシス誘導の有無を評価した。EM905 と EM900 は CAM と比較して、強い細胞増殖抑制作用とアポトーシス誘導作用を有していた。本研究の成果を職務発明として北里大学、東京女子医科大学および東京医科大学の 3 大学で特許出願を行った (慢性副鼻腔炎治療剤、出願番号:2015-049519)。

2. ドラッグ・リポジショニング研究から鼻茸治療薬の開発

慢性副鼻腔炎は、副鼻腔中の粘膜に生じる慢性的な炎症である。炎症の慢性化により、膿が副鼻腔中に溜まったり、鼻茸 (炎症性増殖性の腫瘍) が形成される。慢性副鼻腔炎では、鼻茸線維芽細胞が異常増殖し、それらの病態形成において増殖やサイトカイン産生を通し主役をなしている。現在、臨床においては、マクロライド療法による抗炎症作用を期待した慢性副鼻腔炎の保存療法として実施されている。しかし、マクロライド系抗生物質は抗菌作用も有していることから、選択的かつ新規治療メカニズムによる治療薬の開発が望まれている。我々は、既存医薬品から鼻茸線維芽細胞の異常増殖を抑制する薬物を見出す、いわゆるドラッグ・リポジショニング研究により適応拡大を目指すことを目的とした。耳鼻科領域で良く用いられる抗アレルギー薬や抗ヒスタミン薬の中から、鼻茸線維芽細胞の異常増殖を抑制する薬物のスクリーニングを行った。その結果、有望な薬物 (12 化合物) を見出すことができた。さらに、これらの薬物はアポトーシス誘導作用を有していることも明らかとなった。これらの薬物に関して、用途特許の出願準備を行った。今後、ex vivo および in vivo 系において有効性と安全性を検討し、臨床研究に繋げる予定である。

3. ドラッグ・リポジショニング研究から永久脱毛剤の開発

(大学院修士、川合柚衣子さんの研究テーマ)

日本におけるエステティックサロン市場規模は3611億円 (2014年) で、その中でも脱毛市場は約1500億円 (42 %) を占める。また、日本人女性の73%がムダ毛に悩み、その年齢層は10代~50代と幅広く、近年は男性脱毛のニーズも急増している。現在の脱毛法は、光脱毛、レーザー脱毛、ニードル脱毛、ワックス脱毛、家庭用脱毛器、除毛クリーム、カミソリ、毛抜きの8種類の方法がある。それぞれの脱毛法は、脱毛効果、皮膚障害の程度 (痛み、炎症、アレルギー反応)、脱毛範囲、価格等の違いがあり、異なる特徴を有している。現在、永久脱毛ができる技術はニードル脱毛のみであるが、大きな痛みを伴う。また、光脱毛、医療レーザー脱毛および除毛クリームなどでは永久脱毛することができない。そこで私たちは、19~23歳の女性27名に対し脱毛に関する意識調査を行った。その結果、全員がムダ毛を気にしており、約半数がカミソリによる脱毛

を行っていることが分かった。また、今流行している脱毛サロンで脱毛している割合が32%を占めていた。ムダ毛処理におけるトラブルとして、肌荒れ、傷、炎症といった問題が多かった。したがって、皮膚への侵襲が少なく、短期間でできる完全な永久脱毛剤の開発が望まれている。永久脱毛するには、毛乳頭細胞が生きているかどうかであり、毛乳頭細胞を特異的に破壊する必要がある。よって、毛乳頭細胞は、永久脱毛の標的細胞であると言える。本研究では、皮膚へのトラブルを防ぐ目的で、アレルギー反応を抑制する既存の抗ヒスタミン薬および抗アレルギー薬を用いて、より安全に永久脱毛が出来る候補医薬品を見つけ出し、実用化につなげるドラッグ・リポジショニング研究を実施した。皮膚のケラチノサイトには影響せず毛乳頭細胞を特異的にアポトーシスによる細胞死を誘導させて、永久脱毛を行う安全で安価な永久脱毛剤を開発することを目的とした。ヒト毛乳頭細胞（FDPC細胞）およびヒトケラチノサイト細胞（HaCaT細胞）を用いて、25種の抗ヒスタミン薬および抗アレルギー薬の細胞死誘導効果を比較検討した。FDPC細胞の細胞死を誘導する薬剤として11種：Azelastine、Clemastine、Cyproheptadine、Ebastine、Homochlorcyclizine、Mequitazine、Oxatomide、Pranlukast、Promethazine、Rupatadine、Tranirastを見出した。また、Tranirast以外の薬剤は、HaCaT細胞にほとんど影響を示さず、FDPC細胞のみ細胞死誘導効果を示した。さらに、Azelastine、Clemastine、Cyproheptadine、Ebastine、Mequitazine、OxatomideはFDPC細胞においてCaspase-3/7活性を亢進させた。以上の結果より、既存の医薬品である抗ヒスタミン薬および抗アレルギー薬の中から、ヒト毛乳頭細胞に対する細胞死誘導およびCaspase-3/7活性を亢進させる薬剤：Azelastine、Clemastine、Cyproheptadine、Ebastine、Mequitazine、Oxatomideを見出した。また、これらの薬剤は、ヒトケラチノサイトへの作用が弱く、ヒト毛乳頭細胞への特異性が認められた。従って、これらの薬剤は、永久脱毛の標的細胞であるヒト毛乳頭細胞に対して特異的にアポトーシスを誘導させて細胞死を引き起こすことで、安全に永久脱毛をさせることが期待される。

【学術論文・総説など】

1. Moriya S, Komatsu S, Yamasaki K, Kawai Y, Kokuba H, Hirota A, Che XF, Inazu M, Gotoh A, Hiramoto M, Miyazawa K. Targeting the integrated networks of aggresome formation, proteasome, and autophagy potentiates ER stress-mediated cell death in multiple myeloma cells. *Int J Oncol*. 2015 46:474-86
2. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Hansson MJ, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Elmer E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 β . *EMBO J*. 2015 34:1042-55
3. Yara M, Iwao B, Hara N, Yamanaka T, Uchino H, Inazu M. Molecular and functional

characterization of choline transporter in the human trophoblastic cell line JEG-3 cells. *Placenta*. 2015 36:631-7

4. Hara N, Chijiwa M, Yara M, Ishida Y, Ogiwara Y, Inazu M, Kuroda M, Karlsson M, Sjovall F, Elmér E, Uchino H. Metabolomic Analyses of Brain Tissue in Sepsis Induced by Cecal Ligation Reveal Specific Redox Alterations-Protective Effects of the Oxygen Radical Scavenger Edaravone. *Shock*. 2015 44:578-84
5. Iwao B, Yara M, Hara N, Kawai Y, Yamanaka T, Nishihara H, Inoue T, Inazu M. Functional expression of choline transporter like-protein 1 (CTL1) and CTL2 in human brain microvascular endothelial cells. *Neurochem Int*. 2015 doi:10.1016/j.neuint.2015.12.011.

【学会発表、講演など】

1. Hara N, Chijiwa M, Inazu M, Uchino H. The involvement of mitochondria-mediated mechanism for the pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy on cecal ligation and puncture model in mice. Euroanaesthesia 2015 Congress (Berlin, Germany, May 30-June 2, 2015).
2. Inazu M, Mitsuhashi T, Okano T, Shimada S, Hayashi J, Yara M, Iwao B, Hara N, Yamanaka T. Molecular and functional characterization of choline transporters in human melanoma cells. 第88回日本薬理学会年会（2015年3月18日～20日、名古屋）
3. 一瀬和美、坂林美喜子、瀬尾友佳子、野中 学、稲津正人：鼻茸線維芽細胞におけるコリントランスポーターの同定とその機能解析、第116回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会（2015年5月23日、東京）
4. 坂林美喜子、野中 学、稲津正人、瀬尾友佳子、吉原俊雄：抗菌活性を有しない新規マクロライド誘導体の鼻茸線維芽細胞に対する増殖抑制効果の検討、第116回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会（2015年5月23日、東京）
5. 西山遼太、長島史明、岩尾紅子、井上加菜、緑ありさ、川合柚衣子、稲津正人：ヒト舌がん細胞株HSC-3細胞におけるコリントランスポーターの機能解析、第10回トランスポーター研究会年会（2015年6月21日、東京）
6. 長島史明、西山遼太、岩尾紅子、井上加菜、緑ありさ、川合柚衣子、稲津正人：ヒト食道癌細胞株KYSE-180細胞におけるコリントランスポーターの機能解析、第10回トランスポーター研究会年会（2015年6月21日、東京）
7. 西山遼太、長島史明、内野博之、岩尾紅子、井上加菜、緑ありさ、川合柚衣子、稲津正人：ヒト舌がん細胞におけるコリントランスポーターの機能解析、第175回東京医科大学医学会総会（2015年6月6日、東京）
8. 稲津正人、岩尾紅子、屋良美紀、山中 力：ヒト微小脳血管内皮細胞におけるコリントランスポーターの分子および機能的特徴、第38回日本神経科学大会（2015年7月28日、神戸）

9. Inazu M, Iwao B, Yara M, Yamanaka T. The blood-brain barrier choline transporter. 25th Meeting of the International Society for Neurochemistry (Cairns, Australia, Aug. 23-27, 2015)
10. 瀬尾友佳子、野中 学、稲津正人、パワーカール ルビー、吉原俊雄：15員環マクロライド系抗菌薬による鼻茸線維芽細胞のアポトーシス誘導、第54回日本鼻科学会総会・学術講演会（2015年10月1日、広島）
11. Iwao B, Yara M, Hara N, Nishihara H, Inoue T, Inazu M. The Blood-Brain Barrier Choline Transporter. 第176回東京医科大学医学会総会（2015年11月7日、東京）
12. 岩尾紅子、川合柚衣子、山中 力、西原広史、井上 猛、稲津正人：血液脳関門におけるコリントランスポーターの同定とその機能解析、第37回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム（2015年11月19日、熊本）
13. 川合柚衣子、屋良美紀、岩尾紅子、山中 力、稲津正人：血液胎盤関門におけるコリントランスポーターの同定と機能解析、第37回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム（2015年11月19日、熊本）

【特許申請】

1. 発明の名称：新規マクロライドEM900シリーズによる鼻茸線維芽細胞のアポトーシス誘導
出願番号：特願2015-049519
発明者：稲津正人、野中 学（東京女子医科大学）、吉原敏雄（東京女子医科大学）、瀬尾友佳子（東京女子医科大学）、砂塚敏明（北里大学）、大村 智（北里大学）
出願人：東京医科大学、東京女子医科大学、北里大学
国内外の別：国内
2. 発明の名称：永久脱毛剤
出願番号：特願2015-232919
発明者：稲津正人、川合柚衣子
出願人：東京医科大学
国内外の別：国内

【研究費取得】

なし

【学生教育】

1. 稲津正人：東京医科大学・医学部医学科3年生、薬理学講義「基本概念 IV:自律神経系」「脂質異常症治療薬」「麻酔薬・鎮静催眠薬」
2. 稲津正人：東京医科大学・医学部看護科2年生、薬理学講義：全15コマ

3. 稲津正人：東京医科大学・医学部医学科3年生、グループ別自主研究「舌癌細胞・食道癌細胞におけるオートファジー誘導を起こす薬の機能解析とオートファジーとコリンの関係性」
4. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学修士、「トランスポーターの基礎」「糖尿病治療の分子薬理学」「脂質異常症治療薬」大学院医学博士「知財マネジメントからの外部資金獲得」
5. 稲津正人：湘南医療福祉専門学校、東洋療法科1年生「生理学」、3年生「薬理学」、救急救命科3年生「薬理学」
6. 稲津正人：横浜市医師会 保土谷看護専門学校・看護学科2年生、「薬理学」

【セミナー・大学院特別講義】

1. 第19回医総研セミナー（大学院特別講義）
タイトル：「トランスポーターを標的とした創薬」
講師：獨協医科大学 薬理学講座 安西尚彦 先生
座長 稲津正人
日時：2015年9月2日 東京医科大学病院 教育研究棟3階大教室

【社会活動】

1. 稲津正人：第24回神経行動薬理若手研究者の集い 世話人代表
2. 稲津正人：第10回トランスポーター研究会年会 世話人
3. 稲津正人：公益社団法人 日本薬理学会 学術評議員
4. 稲津正人：独立行政法人 日本学術振興会科学研究費委員会 審査委員
5. 稲津正人：公益社団法人 医学系大学共用試験実施評価機構 モニター委員

臨床研究コンサルテーション部門 (Division of Clinical Research Consultation)

【研究スタッフ】

兼任講師

磯村 達也

(株式会社 CLINICAL STUDY SUPPORT 代表取締役社長)

【活動内容】

1. 相談対応

2015年4月から2016年2月の間に、12件の新規相談があった。

内訳を下表に示す。

内容	件数
解析手法	9
論文作成/校閲	1
研究デザイン	2
計	12

例年同様、相談依頼を受けた後、基本的には対面での相談を実施した。しかし、相談内容によってはメールのみで対応した。対面の方が相応しい内容でも、急ぎ対応を要する場合には、電話での相談を実施した。

相談内容は、解析手法に関するもの、特に多変量解析に関する質問が多かった。しかし、実際には多変量解析そのものではなく、研究目的やリサーチクエスション（研究骨子）など、まずは研究骨格の確認から必要な場合が多かった。これはコンサルテーション開始以来続く傾向である。研究骨格に関するコンサルテーションの場合、研究背景の認識を同じくする必要があり、対面の方が効果的である。対面相談はお互いに時間と労力を要するが、論文投稿など、目的～解析方法～結果解釈まで、論理的一貫性の担保が求められる場合にはやはり有益な手段である。

また、統計ソフトウェア SPSS を学内で一括導入した結果、広範囲に高度な解析手法を皆が実施可能となったが、SPSS での解析方法や出力結果の読み方に関する質問が増えた。

2. 学内シンポジウムでの講師

2015年7月31日に、第18回セミナー&第4回女性医師・研究者のための研究力アップ研修として、「臨床研究の向上をめざして - 科学的思考に基づく研究の重要性 -」のタイトルで、セミナーを実施した。臨床研究を適切に実施するためには、デザインや統計解析に関する知識に加え、科学的思考に対する理解が重要であり、実施する研究の位置づけや目的を明確にした上でリサーチクエスションを確定する必要があることを強

調した。参加者は 18 名であった。



【今後の活動に向けた検討課題】

- ◆ 支援体制の向上（対面相談の定期的な実施，解析支援に向けた検討など）
- ◆ 他の関連部門との連携
- ◆ 臨床研究に関するセミナーの継続（事例を交えた実践的な内容）

【学術論文・総説など】

1. Matsudaira K, Hiroe M, Kikkawa M, Sawada T, Suzuki M, Isomura T, Oka H, Hiroe, K, Hiroe K. Can standing back extension exercise improve or prevent low back pain in Japanese care workers? *J Man Manip Ther.* 2015 Sep;23(4):205-9
2. Matsudaira K, Kawaguchi M, Isomura T, Inuzuka K, Koga T, Miyoshi K, Konishi H. Assessment of psychosocial risk factors for the development of non-specific chronic disabling low back pain in Japanese workers-findings from the Japan Epidemiological Research of Occupation-related Back Pain (JOB) study. *Ind Health.* 2015 53(4):368-77
3. Isomura T, Nakamura I, Kawaguchi M, Sato E, Inuzuka K, Osada K, Nishioka K, Hayakawa K. Psychometric assessment of the Japanese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire: reliability and validity. *Int J Rheum Dis.* 2015 May 4
4. 松平浩、磯村達也、岡崎裕司、三好光太、小西宏昭：日本人勤労者を対象とした腰痛疫学研究、日本職業・災害医学会会誌、2015 63:329-36

【学会発表、講演など】

1. 磯村達也：臨床研究の向上をめざして、東京医科大学医学総合研究所第 18 回セミナー&第 4 回女性医師・研究者のための研究力アップ研修（2015 年 7 月 31 日、東京）
2. 磯村達也：論文投稿を見据えた臨床研究の実施 -科学的思考の重要性-、富山大学大学院 医学薬学研究部 バイオ統計学特論（担当：折笠秀樹教授）、第 2 回大学院特別講義（2015 年 9 月 16 日、富山）
3. 磯村達也：臨床研究を支える統計家の役割と活動 -「なぜ?」と考える姿勢と科学

的思考力-、第 52 回大分統計談話会（2015 年 10 月 9 日、大分）

4. 磯村達也：「医療で必要とされる統計的基礎知識」医師主導観察研究の実践的課題
-科学的思考のススメ-、特定非営利活動法人医学統計研究会 定例シンポジウム
2015（2015 年 10 月 24 日）
5. 磯村達也：薬剤疫学とは？-新薬は“仮免許”で世に出る-、名城大学薬学部後期 3 年
生講義 疾患と治療 4（担当：間宮隆吉准教授）（2015 年 12 月 15 日、名古屋）

【研究費取得】

1. 日本医療研究開発機構（AMED）研究費（慢性の痛み解明研究事業）「線維筋痛症
の病因・病態の解明と客観的診断・評価法の開発及びトータルマネジメントの確立
に関する戦略的総合研究（主任研究者：東京医科大学 医学総合研究所 松本美富
士客員教授）」分担研究者

国際保健医療部門 (Department of International Health)

【研究スタッフ】

教授 麦谷 眞里

【学会発表、講演など】

1. 麦谷眞里：「ユニバーサル・ヘルス・カバレッジ」2015年マヒドン王子賞国際会議
(1月24日～28日、バンコック)
2. 麦谷眞里：「エボラ出血熱について」国際厚生事業団シンポジウム (2月16日、東京)
3. 麦谷眞里：「エボラ出血熱の最前線」名古屋市医師会 (2月26日、名古屋)
4. 麦谷眞里：「地域包括ケアシステム」日本医療マネジメント学会 (9月6日、茨城)
5. 麦谷眞里：「地域包括ケアとは何か？」聖マリア医学会 (12月19日、久留米)

【セミナー・大学院特別講義】

1. 日本医療研究開発機構に関する説明会
タイトル：動き出した我が国の臨床研究～日本医療研究開発機構のすべて
講師：厚生労働省大臣官房厚生科学課長 椎葉茂樹先生
日時：2015年3月13日 東京医科大学病院 臨床講堂
2. 医療費に関する説明
タイトル：医療費の構造と対策
講師：麦谷眞里
日時：2015年10月20日 東京医科大学病院 役員会議室

臨床共同研究センター (Medical Research Center, Tokyo Medical University Hospital)

【研究スタッフ】

センター長	河島 尚志 (小児科学分野 主任教授)
副センター長	坪井 良治 (皮膚科学分野 主任教授)
副センター長/病理・画像部門管理者	佐藤 永一 (医学総合研究所 准教授)
分子細胞・生物部門管理者	中島 利博 (医学総合研究所 運動器科学研究部門 教授)

【研究概要・内容】

臨床共同研究センターは東京医科大学病院で研究活動の支援、特に業務に多忙な臨床系の研究者に対する支援を図っています。個別の研究室では調達が困難な大型機器類や、特殊技法の利用機会を提供することで、研究活動を活性化させています。研究者の代表で構成される運営委員会によって運営されており、運営委員会は研究の動向やニーズ、本学に存在するシーズを把握し、的確な新規機器の導入計画を策定し、実務は各部門の管理者が当たります。管理者には、医学総合研究所の教員が充てられています。各部門には管理者とともに技術員が配備されており、技術指導やサンプル処理、解析サービス等に従事しています。

【学術論文・総説など】

1. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Hansson MJ, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Elmer E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 β . *EMBO J*. 2015 34: 1042-55.
2. Kurose K, Ohue Y, Sato E, Yamauchi A, Eikawa S, Isobe M, Nishio Y, Uenaka A, Oka M, Nakayama E. 2015. Increase in activated Treg in TIL in lung cancer and in vitro depletion of Treg by ADCC using an antihuman CCR4 mAb (KM2760). *J Thorac Oncol*. 2015 10: 74-83.

【研究費取得】

1. 佐藤永一：日本医療研究開発機構、革新的がん医療実用化研究事業、「ATLL に対

する recNY-ESO-1⁺AS15 ASCI の安全性と有用性に関する医師主導治験（第□/□相）」、研究分担

2. 佐藤永一：日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業、「A CHP/NY-ESO-1 ポリペプチドがんワクチンの術後食道癌症例を対象とした多施設共同前期第 II 相臨床試験」、研究分担

中央校舎共同利用研究室・電子顕微鏡室 (Joint-Use Laboratories, Electron Microscope Section)

【研究スタッフ】

助手

國場 寛子

【研究概要・内容】

生物組織・細胞の内部構造を解析するのに必要な透過型電子顕微鏡と、表面・断面構造を解析するための走査型電子顕微鏡及び試料作成に必要な周辺機器が設置されています。学内外の研究者に門戸を開き、臨床・基礎医学的各分野で幅広く利用されています。また、必要な技術指導サンプル処理等も行っています。

【学術論文・総説など】

1. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Hansson MJ, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Elmer E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 β . *EMBO J*. 2015 34: 1042-55
2. Mukai S, Moriya S, Hiramoto M, Kazama H, Kokuba H, Xiao-Fang Che, Yokoyama T, Sakamoto S, Sugawara A, Sunazuka T, Ōmura S, Handa H, Itoi T, Miyazawa K. Macrolides sensitize EGFR-TKI-induced non-apoptotic cell death via blocking autophagy flux in pancreatic cancer cell lines. *Int J Oncol*. 2016 48(1):45-54

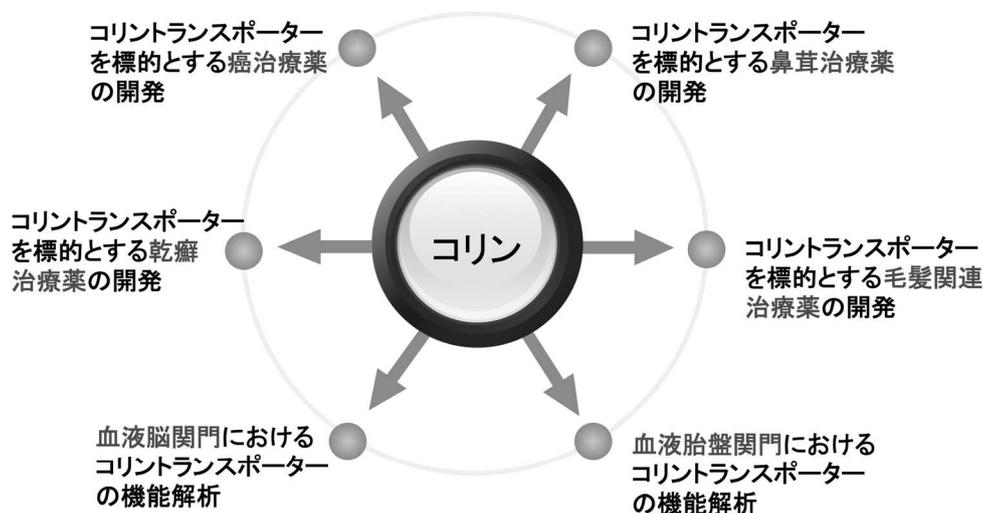
分子予防医学寄附講座 (Department of Molecular Preventive Medicine)

【研究スタッフ】

准教授	稲津 正人
客員准教授	山中 力
社会人大学院生	屋良 美紀 (麻醉科学分野)
社会人大学院生	齋木 巖 (麻醉科学分野)
社会人大学院生	原 直美 (麻醉科学分野)
社会人大学院生	西山 遼太 (麻醉科学分野)
社会人大学院生	長島 史明 (麻醉科学分野)
社会人大学院生	岩尾 紅子 (精神科学分野)

【研究概要】

主な研究分野は、生体必須分子であるコリンを生体内輸送するコリントランスポーター分子と疾病との関連性についての研究を推進している。コリンは、主に食事からの摂取により生体内に補充され、様々な細胞機能に関与している。コリンの欠乏は、様々な疾患を誘発することも知られており、予防医学の対象となる研究分野である。コリンは、生体の全ての細胞にとっての必須分子であり、細胞膜の構成成分であるリン脂質の前駆体および神経伝達物質であるアセチルコリンの前駆体として利用されている。また、DNAやヒストンのメチル化に関与しメチル基供与体としても機能し、エピジェネティクスとの関連性が注目されている。これまでの我々の研究により、細胞増殖とコリントランスポーターとの関連性が明らかにされつつあり、細胞増殖異常を伴う様々な疾患の疾患におけるコリントランスポーターの役割を明らかにし、治療および予防医学に寄与することを目的とした。現在、6本柱の研究テーマを展開している（下図）。



【研究内容】

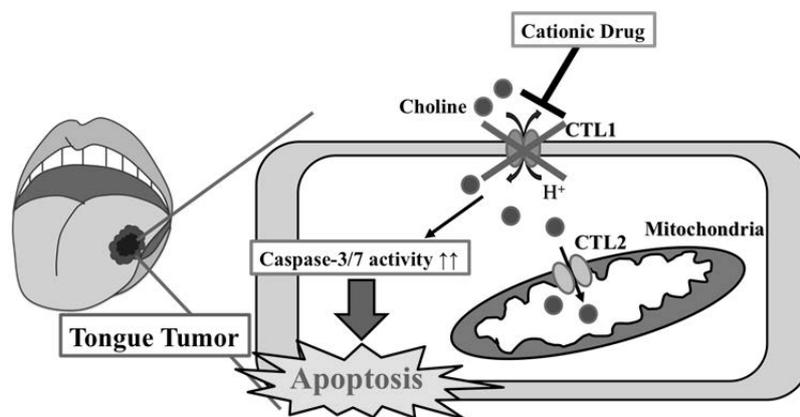
1. がん細胞におけるコリントランスポーターの機能解析

近年、癌の画像診断において ^{11}C -choline や ^{18}F -choline を用いた PET/CT が利用されるようになり、多くの癌種においてコリンの腫瘍への集積性が明らかとなっている。従って、癌細胞はコリンを積極的に細胞内に取り込み細胞増殖に利用していることが推察される。しかしながら、癌細胞に機能発現しているコリントランスポーターは明らかにされていない。我々は、ヒト舌がん細胞およびヒト食道がん細胞に機能発現するコリントランスポーター分子の同定とその機能阻害による治療への応用について検討した。

舌癌の好発年齢は 50 歳代後半だが 20~30 歳代の若年者にもみられる。原因としては飲酒・喫煙などの化学的な慢性刺激や、機械的な慢性刺激などが誘因と考えられている。比較的初期からリンパ節への転移が発生しやすく、5 年生存率は 60 % ほどである。食道癌は、飲酒・喫煙習慣がリスク因子とされ、発症リスクは非飲酒者・非喫煙者と比べ 30 倍にもなると言われている。食道癌の発症部位は胸部中部食道 (約 50%)、胸部下部食道 (約 25%)、胸部上部食道 (約 15%)、頸部食道 (約 5%) とされており、組織型としては扁平上皮癌が多いが、近年、逆流性食道炎に起因する腺癌の頻度も増加傾向である。治療法には、手術療法・化学療法・放射線療法があるが、手術療法単独での治療成績は頭打ちとなってきており化学療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療が食道癌治療成績のさらなる向上が必要不可欠である。

コリンは細胞にとって必須栄養素であり、細胞膜の主要な構成成分であるフォスファチジルコリンやスフィンゴエミリンの合成に必須である。また、メチル基共用体のベタインなどの前駆体としても利用されて DNA やヒストンのメチル化に関与し、エピジェネティクス制御との関連性が注目されている。最近、コリン代謝と細胞増殖の関連性が注目されており、がん細胞において新規のコリントランスポーターである **choline transporter-like proteins (CTLs)** が高発現しており、そのコリン輸送を阻害することにより細胞増殖抑制やアポトーシスを引き起こすことが明らかとなった。本研究はヒト舌がん細胞株 HSC-3 細胞およびヒト食道癌細胞株 KYSE-180 細胞を用いてコリン取り込み機能の特徴とコリントランスポーターの分子の実体を解明することを目的とした。また、既存医薬品のコリン取り込み作用及び細胞増殖に及ぼす影響について検討し、ドラッグ・リポジショニングの可能性についても考究する。HSC-3 細胞および KYSE-180 細胞は時間依存性及び濃度依存性で Na^+ 非依存性のコリン取り込み機構を有していた。また、Kinetics 解析より、中間的な親和性を有する特性が得られた。カチオン系の既存医薬品にコリン取り込み作用を有する化合物が見出され、これらの薬物は HSC-3 細胞および KYSE-180 細胞にアポトーシスを誘導することが明らかとなった。培養液中のコリンを取り除くとアポトーシスによる細胞死が引き起こされた。Real Time-PCR 解析より、両細胞共、コリンとプロトンとの交換輸送である CTL1 及び CTL2 が高発現していた、Western blot 解析においても CTL1、CTL2 とともにバンドの検出を認めた。さらに免疫染色により細胞内局在を検討した結果、HSC-3 細胞は、細胞膜に CTL1、ミトコンドリア

に CTL2 の発現が確認された。一方、KYSE-180 細胞は、細胞膜に CTL1、核膜に CTL2 の発現が確認された。以上の結果より、CTL1 は両細胞において細胞膜に発現していることから細胞外からのコリン輸送に関与していると考えられる。一方、HSC-3 細胞ではミトコンドリアに CTL2 が発現しており、ミトコンドリア機能の一つであるコリンの酸化（ベタインに変化）に関与しているのではないかと考えられる。また、KYSE-180 細胞では核膜に CTL2 が局在しており、DNA のメチル化などに関与している可能性が考えられる。CTL1 および CTL2 の機能阻害が両細胞の増殖抑制および細胞死誘導を引き起こすことより、これらのコリントランスポーターは癌治療の標的分子であると考えられる。本研究は、社会人大学院生の西山遼太先生および長島史明先生の研究テーマである (Nishiyama et al. *J Pharmacol Sci.* Revised)。

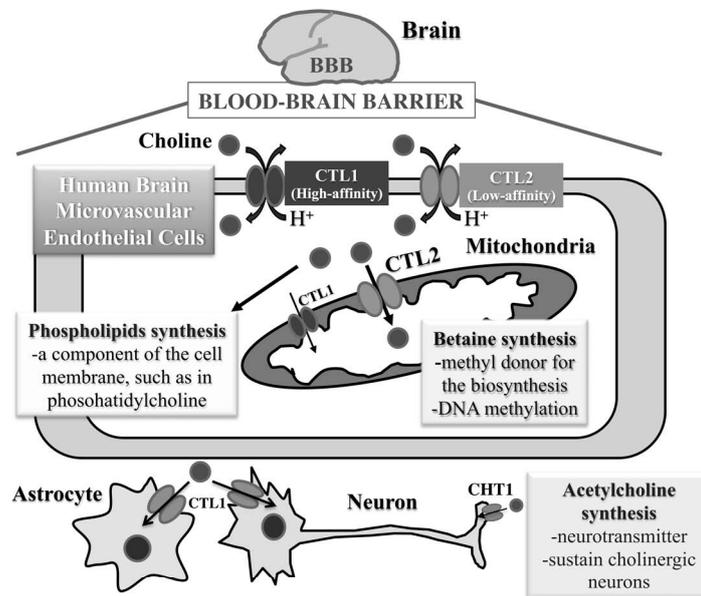


2. 血液脳関門におけるコリン輸送の機能解析

コリンは、全ての細胞にとって重要な役割を果たすバイオフィクターの一つであり、神経伝達物質のアセチルコリンや細胞膜の主要な構成成分であるフォスファチジルコリンやスフィンゴミエリンの合成に必須である。また、メチル基共用体のベタインなどの前駆体としても利用されて DNA やヒストンのメチル化に関与し、エピジェネティクス制御との関連性が注目されている。従って、血液から脳へのコリン輸送を担う血液脳関門コリントランスポーターの機能はエピジェネティクス機構の律速段階として位置づけられる。しかしながら、血液脳関門コリントランスポーターの分子実体は明らかではない。本研究では、血液脳関門の構成細胞である正常ヒト微小脳血管内皮細胞 (BMVEC 細胞) を用いてコリン取り込み機構の特徴を明らかにしコリントランスポーターの分子実体を解明することを目的とした。BMVEC 細胞は、時間依存性、Na⁺非依存性のコリン取り込み作用を有していた。これらのコリン取り込みは、細胞外 pH の酸性化により抑制された。また細胞外 K⁺濃度を上げるとコリン取り込みは K⁺濃度依存的に抑制された。さらに、コリン取り込み阻害薬の Hemicholinium-3 および有機カチオン系薬物はコリン取り込みを濃度依存的に抑制した。BMVEC 細胞には、choline transporter-like protein (CTL) family の CTL1 および CTL2 が高発現していることを Real-time PCR および Western blot 解析により確認した。一方、高親和性コリントランス

ポーターである CHT1 は発現していなかった。ヒト大脳皮質を用いた免疫組織染色により、CTL1 および CTL2 は微小脳血管に発現していた。また、免疫細胞染色により、CTL1 および CTL2 は細胞膜に発現し、CTL2 は主にミトコンドリアに発現していることが明らかとなった。

以上の結果より、BMVEC 細胞には CTL1 および CTL2 の 2 種類のコリントランスポーターが発現し、CTL1 および CTL2 を介して細胞外からコリンをプロトンとの交換輸送により取り込んでいることが示唆された。さらに、CTL2 はミトコンドリアにも発現しており、ミトコンドリアの機能であるコリンの酸化反応に関与していると考えられる。本研究は、社会人大学院生の岩尾紅子先生の研究テーマである。



る。(Iwao et al. *Neurochem Int.* in press. doi:10.1016/j.neuint.2015.12.011)

【学術論文・総説など】

1. Moriya S, Komatsu S, Yamasaki K, Kawai Y, Kokuba H, Hirota A, Che XF, Inazu M, Gotoh A, Hiramoto M, Miyazawa K. Targeting the integrated networks of aggresome formation, proteasome, and autophagy potentiates ER stress-mediated cell death in multiple myeloma cells. *Int J Oncol.* 2015 46:474-86
2. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Hansson MJ, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Elmer E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 β . *EMBO J.* 2015 34:1042-55
3. Yara M, Iwao B, Hara N, Yamanaka T, Uchino H, Inazu M. Molecular and functional characterization of choline transporter in the human trophoblastic cell line JEG-3 cells. *Placenta.* 2015 36:631-7
4. Hara N, Chijiwa M, Yara M, Ishida Y, Ogiwara Y, Inazu M, Kuroda M, Karlsson M, Sjovald F, Elmér E, Uchino H. Metabolomic Analyses of Brain Tissue in Sepsis Induced by Cecal Ligation Reveal Specific Redox Alterations-Protective Effects of the Oxygen

Radical Scavenger Edaravone. *Shock*. 2015 44:578-84

5. Iwao B, Yara M, Hara N, Kawai Y, Yamanaka T, Nishihara H, Inoue T, Inazu M. Functional expression of choline transporter like-protein 1 (CTL1) and CTL2 in human brain microvascular endothelial cells. *Neurochem Int*. 2015. doi:10.1016/j.neuint.2015.12.011.

【学会発表、講演など】

1. Hara N, Chijiwa M, Inazu M, Uchino H. The involvement of mitochondria-mediated mechanism for the pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy on cecal ligation and puncture model in mice. Euroanaesthesia 2015 Congress (Berlin, Germany, May 30-2 Jun. 2, 2015).
2. Inazu M, Mitsuhashi T, Okano T, Shimada S, Hayashi J, Yara M, Iwao B, Hara N, Yamanaka T. Molecular and functional characterization of choline transporters in human melanoma cells. 第88回日本薬理学会年会 (2015年3月18-20日、名古屋)
3. 一瀬和美、坂林美喜子、瀬尾友佳子、野中 学、稲津正人：鼻茸線維芽細胞におけるコリントランスポーターの同定とその機能解析、第116回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (2015年5月23日、東京)
4. 坂林美喜子、野中 学、稲津正人、瀬尾友佳子、吉原俊雄：抗菌活性を有しない新規マクロライド誘導体の鼻茸線維芽細胞に対する増殖抑制効果の検討、第116回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (2015年5月23日、東京)
5. 西山遼太、長島史明、岩尾紅子、井上加菜、緑ありさ、川合柚衣子、稲津正人：ヒト舌がん細胞株HSC-3細胞におけるコリントランスポーターの機能解析、第10回トランスポーター研究会年会 (2015年6月21日、東京)
6. 長島史明、西山遼太、岩尾紅子、井上加菜、緑ありさ、川合柚衣子、稲津正人：ヒト食道癌細胞株KYSE-180細胞におけるコリントランスポーターの機能解析、第10回トランスポーター研究会年会 (2015年6月21日、東京)
7. 西山遼太、長島史明、内野博之、岩尾紅子、井上加菜、緑ありさ、川合柚衣子、稲津正人：ヒト舌がん細胞におけるコリントランスポーターの機能解析、第175回東京医科大学医学会総会 (2015年6月6日、東京)
8. 稲津正人、岩尾紅子、屋良美紀、山中 力：ヒト微小脳血管内皮細胞におけるコリントランスポーターの分子および機能的特徴、第38回日本神経科学大会 (2015年7月28日、神戸)
9. Inazu M, Iwao B, Yara M, Yamanaka T. The blood-brain barrier choline transporter. 25th Meeting of the International Society for Neurochemistry (Cairns, Australia, Aug. 23-27, 2015)

10. 瀬尾友佳子、野中 学、稲津正人、パワンカール ルビー、吉原俊雄：15員環マクロライド系抗菌薬による鼻茸線維芽細胞のアポトーシス誘導、第54回日本鼻科学会総会・学術講演会（2015年10月1日、広島）
11. Iwao B, Yara M, Hara N, Nishihara H, Inoue T, Inazu M. The Blood-Brain Barrier Choline Transporter. 第176回東京医科大学医学会総会（2015年11月7日、東京）
12. 岩尾紅子、川合柚衣子、山中 力、西原広史、井上 猛、稲津正人：血液脳関門におけるコリントランスポーターの同定とその機能解析、第37回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム（2015年11月19日、熊本）
13. 川合柚衣子、屋良美紀、岩尾紅子、山中 力、稲津正人：血液胎盤関門におけるコリントランスポーターの同定と機能解析、第37回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム（2015年11月19日、熊本）

【特許申請】

1. 発明の名称: 新規マクロライドEM900シリーズによる鼻茸線維芽細胞のアポトーシス誘導
出願番号：特願2015-049519
発明者: 稲津正人、野中 学(東京女子医科大学)、吉原敏雄(東京女子医科大学)、瀬尾友佳子(東京女子医科大学)、砂塚敏明(北里大学)、大村 智(北里大学)
出願人: 東京医科大学、東京女子医科大学、北里大学
国内外の別: 国内
2. 発明の名称: 永久脱毛剤
出願番号：特願2015-232919
発明者: 稲津正人、川合柚衣子
出願人: 東京医科大学
国内外の別: 国内

【研究費取得】

なし

【学生教育】

1. 稲津正人：東京医科大学・医学部医学科3年生、薬理学講義「基本概念 IV:自律神経系」「脂質異常症治療薬」「麻酔薬・鎮静催眠薬」
2. 稲津正人：東京医科大学・医学部看護科2年生、薬理学講義：全15コマ
3. 稲津正人：東京医科大学・医学部医学科3年生、グループ別自主研究「舌癌細胞・食道癌細胞におけるオートファジー誘導を起こす薬の機能解析とオートファジーとコリンの関係性」
4. 稲津正人：東京医科大学・大学院医学修士、「トランスポーターの基礎」「糖尿病

治療の分子薬理学」「脂質異常症治療薬」大学院医学博士「知財マネジメントからの外部資金獲得」

5. 稲津正人：湘南医療福祉専門学校、東洋療法科 1 年生「生理学」、3 年生「薬理学」、救急救命科 3 年生「薬理学」
6. 稲津正人：横浜市医師会 保土谷看護専門学校・看護学科 2 年生、「薬理学」

【セミナー・大学院特別講義】

1. 第 19 回医総研セミナー（大学院特別講義）
タイトル：「トランスポーターを標的とした創薬」
講師：獨協医科大学 薬理学講座 安西尚彦 先生
座長：稲津正人
日時：2015 年 9 月 2 日 東京医科大学病院 教育研究棟 3 階大教室

【社会活動】

1. 稲津正人：第 24 回神経行動薬理若手研究者の集い 世話人代表
2. 稲津正人：第 10 回トランスポーター研究会年会 世話人
3. 稲津正人：公益社団法人 日本薬理学会 学術評議員
4. 稲津正人：独立行政法人 日本学術振興会科学研究費委員会 審査委員
5. 稲津正人：公益社団法人 医学系大学共用試験実施評価機構 モニター委員

未来医科学研究寄附講座 (Department of Future Medical Science)

【研究スタッフ】

教授	中島 利博
講師	藤田 英俊
講師	荒谷 聡子
書記	山内 早有里

【研究概要】

私達は基礎研究で得られた成果をより早く安全にそしてコストを軽減し世界の人々に還元・実用化することを目指している。科学的裏付けのされた安全・安心を担保した創薬および機能性食品の開発に発展させることにより、安寧な国民の健康生活の増進、並びに近い将来訪れる国民の医療費負担の軽減につながると期待される。慢性炎症・線維化・エネルギー代謝と様々な機能を有しメタボリックおよびロコモティブシンドロームに深く関与する E3 ユビキチン化酵素シノビオリンの阻害剤探索から、ある植物に含まれる成分にシノビオリン阻害活性があることを見出した。同植物抽出成分の効能の医科学的な検証および薬理活性の分子機序の解析から、シノビオリン阻害物主成分とした補助食品「アンチノビン」を作製するに至った。アンチノビンは個体においても効果が期待され、本講座における実用化第一弾として市場へ提供の準備を進めている。

【研究内容】

世界のこれまで人類が経験したことのない超高齢化社会と飽食の時代を迎え、国民の大きな関心は健康的で活動的な生活である。それを阻む代表的な病態がロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームであるといえる。関節痛を訴える患者数は全国で約 800 万人、関節リウマチは 80 万人、肥満に関しては成人の男性約 30%、女性約 20% と推定され、医療政策上今世紀の最大の問題となっている。これらの予防、すなわち関節の健全性、ダイエット効果を謳ったサプリメントが世にあふれていることも事実である。一方、我々はロコモティブシンドロームの代表的疾患である関節リウマチの関節より E3 ユビキチン化酵素シノビオリンを発見し、同遺伝子が癌、肝硬変、さらに代謝性疾患に密接に関与することを世界に先駆けて報告してきた。本寄附講座はシノビオリンに着目して大学における先端科学のノウハウを活用し、国民へ科学的裏付けのあるサプリメントを提供するためのプラットフォームとなることを目指して、2013 年 11 月に医療法人さくらの里 だいいちリハビリテーション病院、医療法人緑風会 海里マリン病院、株式会社 F.M.S より設立された。

我々はシノビオリンの抑制が関節炎、慢性炎症、肥満、線維化など上記に示した病態

に効果があることを見出し、シノビオリンが新たな治療の標的となりうると期待し阻害剤の探索を行った。抑制剤開発過程で植物に含まれる天然化合物がシノビオリン阻害活性を有していることが見いだされたことから、同植物を利用した製品を作製・薬理作用の解析を行うことにより作用機序の明らかな補助食品への実用化を試みた。阻害化合物を含む様々な植物抽出物に対して、シノビオリンの酵素活性・基質との作用・細胞増殖などを指標に検討し補助食品として最適化した配分を決定した。同食品を用いてボラントピアによる試験を行ったところ効果が期待される結果が得られた。同食品について「アンチノビン」と名付け知財化・論文化を進め、本講座によるシノビオリンの基礎研究から実用化の最初の例として製品することができた。

【学術論文・総説など】

1. Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8⁺ as well as CD4⁺ T cells to treat associated myelopathy. *J Infect Dis.* 2015 211(2):238-48
2. Nakajima F, Aratani S, Fujita H, Yagishita N, Ichinose S, Makita K, Setoguchi Y, Nakajima T. Synoviolin inhibitor LS102 reduces endoplasmic reticulum stress-induced collagen synthesis in an in vitro model of stress-related interstitial pneumonia. *Int J Mol Med.* 2015 35(1):110-6
3. Nakajima F, Komoda A, Kawate M, Aratani S, Fujita H, Nakatani K, Akiyama M, Makita K, Nakajima T. Effects of Xenon Irradiation of Stellate Ganglion Region on Fibromyalgia. *Journal of Physical Therapy Science.* 2015 27(1):209-12
4. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Magnus J.H, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Eskil E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 β . *EMBO J.* 2015 34(8):1042-55

【学会発表、講演など】

1. 小松梨恵、佐藤知雄、山野嘉久、遊道和雄、別府諸兄、西岡久寿樹、中島利博、藤井亮爾：コラーゲン誘導関節炎における CDK6 阻害剤の効果、第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会（2015 年 4 月 23 日、愛知）
2. 藤田英俊、荒谷聡子、中島利博、須藤カツ子、中島若巳、稲津正人、西岡久寿樹、原直美、内野博之：慢性炎症と肥満とをつなぐシノビオリンにおけるエネルギー代謝調節機構、第 175 回東京医科大学医学会総会（2015 年 6 月 6 日、東京）

3. Omurzakov N、三浦直樹、川原幸一、西順一郎、八木下尚子、荒谷聡子、中島利博：キルギス共和国における溶連菌感染症ならびにその合併症であるリウマチ性心疾患/リウマチ熱の現状—9年間のフィールド調査について—Study of Rheumatic Fever/Rheumatic Heart Diseases in Kyrgyz Republic、海外学術調査フェスタ (2015年6月27日、東京)
4. 荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、中島若巳、西岡久寿樹、中島利博：私たちが開発した世界初の E3 ユビキチン化酵素シノビオリン阻害剤の可能性、第5回 医薬工3大学包括連携推進シンポジウム (2015年6月20日、東京)
5. 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、須藤カツ子、内野博之、稲津正人、臼井正彦、西岡久寿樹、中島利博：リウマチ発症因子シノビオリンによるエネルギー代謝調節機構、第5回 医薬工3大学包括連携推進シンポジウム (2015年6月20日、東京)
6. Nakajima T：Synoviolin and metabolic disorder、Shanghai-Tokyo Workshop on Rheumatology 2015 (2015年7月31日、上海)
7. 荒谷聡子：私達が開発した世界初の E3 ユビキチン化酵素シノビオリン阻害剤 LS シリーズの可能性について、第16回 運動器科学研究会 (2015年9月12日、鹿児島)
8. 藤田英俊：慢性炎症に機能するシノビオリンの新しい生体機能、第16回 運動器科学研究会 (2015年9月12日、鹿児島)
9. 黒岩義之、横田俊平、中村郁朗、中島利博、平井利明、西岡久寿樹：Anatomical diagnosis からみた HANS 発症のメカニズム、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
10. 横田俊平、黒岩義之、中島利博、西岡久寿樹：身体多機能障害疾患としての HANS の症候と一元的病巣の推察、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
11. 平井利明、横田俊平、中村郁朗、黒岩義之、中島利博、西岡久寿樹：HANS の治療について、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
12. 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、西岡久寿樹、中島利博：慢性炎症に関わるシノビオリンの新しい生体機能、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
13. 中村郁朗、横田俊平、黒岩義之、中島利博、西岡久寿樹：HPV ワクチン副反応の国際的共通性、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
14. 薦田昭宏、窪内郁恵、橋本聡子、黒田祐子、中島若巳、澁谷美雪、中谷孝、中島利博：線維筋痛症の認知的側面に対するリハビリテーション、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
15. 窪内郁恵、薦田昭宏、橋本聡子、渡邊彩花、島津 央、河口 佑、青山 勝、渡邊真也、中谷 孝、中島利博：線維筋痛症例に対する反復性経頭蓋磁気刺激法の効果と関連因子、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)

16. 白井千恵、西岡健弥、荒谷聡子、藤田英俊、山野嘉久、中島利博、西岡久寿樹：線維筋痛症の心的外傷性ストレスに対する脆弱性：東日本大震災後 19 ヶ月間の追跡研究、日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会（2015 年 10 月 3 日、東京）
17. 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、中谷 孝、中島利博：大腿骨頸部骨折が発症の引き金となった背部痛・咽喉頭部異常感に仙骨硬膜外ブロックが有効であった線維筋痛症の 1 症例、日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会（2015 年 10 月 3 日、東京）
18. 西森美佐子、尾崎鈴子、藤島みどり、山口結花、梅原由加里、荒谷聡子、中島若巳、中谷 孝、中島利博：線維筋痛症における超音波検査の有用性の検討、日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会（2015 年 10 月 3 日、東京）
19. 山口結花、藤島みどり、梅原由加里、長野愛子、永森ひさみ、北川中行、中谷 孝、中島利博：線維筋痛症・難病センター外来看護師としての取り組み、日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会（2015 年 10 月 3 日、東京）
20. Nakajima T：Decade of Kyrgyz - Japanese cooperation: the mission against the chronic rheumatic heart diseases - past, present and future. KYRGYZ NATIONAL CONGRESS OF RESPIRATORY AND ALLERGIC DISEASES/EURO-ASIAN INTERNATIONAL PRIMARY CARE RESPIRATORY GROUP (IPCRG) SYMPOSIUM/ III KOGRESS OF KYRGYZ THORACIC SOCIETY（2015 年 10 月 9 日、キルギス）
21. Nakajima T：About prospects and future plans of the Kyrgyz - Japan cooperation in rheumatic fever. OPENING CEREMONY OF KYRGYZ - JAPAN RESEARCH CENTER（2015 年 10 月 10 日、キルギス）
22. 黒岩義之、横田俊平、中村郁朗、中島利博、西岡久寿樹、平井利明：ヒト・パピローマウイルス・ワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察、第 68 回日本自律神経学会総会（2015 年 10 月 30 日、愛知）
23. 平井利明、井口保之、横田俊平、中村郁朗、中島利博、西岡久寿樹、黒岩義之：ヒト・パピローマウイルス・ワクチン接種後の情動・自律神経障害：症候学的ならびに脳血流画像所見、第 68 回日本自律神経学会総会（2015 年 10 月 29 日、愛知）
24. 荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博：E3 ユビキチン化酵素シノビリオン阻害剤の臨床応用への可能性、第 176 回東京医科大学医学会総会（2015 年 11 月 7 日、東京）
25. 黒岩義之、横田俊平、中村郁朗、中島利博、平井利明、西岡久寿樹：HPV ワクチン副反応発症の病因・病態、第 30 回日本臨床リウマチ学会（2015 年 11 月 22 日、兵庫）
26. 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、須藤カツ子、中島若巳、内野博之、西岡久寿樹、中島利博：慢性炎症に関わるシノビオリンの新規エネルギー代謝調節機構、第 38 回日本分子生物学会（2015 年 12 月 4 日、兵庫）

【特許申請】

なし

【研究費取得】

1. 中島利博：文部科学研究費補助金 基盤研究 (B) (海外学術調査)、「中央アジアで蔓延するリウマチ性心疾患総合対策のための分子疫学的研究」、研究代表
2. 荒谷聡子：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「線維筋痛症における小胞体ストレスを介した疼痛制御機構の解析」、研究代表
3. 藤田英俊：文部科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究、「肥満を基盤としたリウマチ発症のメカニズムの解明」、研究代表
4. 中島利博：文部科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「線維筋痛症における小胞体ストレスを介した疼痛制御機構の解析」、研究分担
5. 中島利博：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)、「新規致死性因子ヒストンによるインフラマソームの活性化機構の解析」、研究分担
6. 中島利博：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「滑膜細胞調節因子シノビオリンによる関節リウマチ骨軟骨破壊機構の解明」、研究分担
7. 荒谷聡子：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「滑膜細胞調節因子シノビオリンによる関節リウマチ骨軟骨破壊機構の解明」、研究分担
8. 藤田英俊：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「滑膜細胞調節因子シノビオリンによる関節リウマチ骨軟骨破壊機構の解明」、研究分担
9. 中島利博：文部科学省経常費補助金 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業、「機能性磁性ナノビーズ技術を基盤とする難治性疾患におけるタンパク質分解機構の解明と新規治療法の開発」、研究分担
10. 中島利博：文部科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究、「選択的ユビキチン化阻害剤を用いたミスセンス病の治療法開発」、研究代表
11. 中島利博：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「肩関節変性疾患の病態解明」、研究分担
12. 中島利博：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「非アルコール性脂肪性肝炎の肝線維化に対する Synovilion の役割の検討」、研究分担
13. 中島利博：未来医科学研究寄付講座、研究代表

【学生教育】

1. 中島利博：東京医科大学大学院医学研究科 修士課程 1 年次「分子病態学特論」2015 年 5 月 14 日、6 月 11 日、7 月 9 日
2. 中島利博：東京薬科大学生命科学科 3 年次「生命医科学特講」2015 年 6 月 6 日
3. 中島利博：東京医科大学大学院医学研究科 博士課程 共通基礎講義「グラント申請の書き方・研究資金の確保」2015 年 2 月 17 日、3 月 9 日、3 月 16 日

【セミナー・大学院特別講義】

1. 長崎大学セミナー

タイトル: タンパク質分解系によるエネルギー代謝調節と慢性炎症制御経路の発見

講師: 中島利博

日時: 2015年2月17日

場所: 長崎大学薬学部

2. 第17回 医学総合研究所セミナー ゲノム編集技術を用いた研究の将来展望

タイトル: ゲノム編集技術を用いた研究の将来展望

講師: 藤田英俊

日時: 2015年6月9日

場所: 東京医科大学病院教育研究棟3階会議室A

3. KKJセミナー 研究計画調書の最終点検と進化策II

タイトル: 研究計画調書のチェックポイントと支援の実際

講師: 中島利博

日時: 2015年10月20日

場所: 明治薬科大学剛堂会館

【社会活動】

1. 中島利博: キルギス共和国 国家顧問 (保健分野)
2. 中島利博: NPO 法人 シルクロードの健康的な未来を考える会 代表
3. 中島利博: 日本リウマチ学会 評議員
4. 中島利博: 日本臨床リウマチ学会 評議員
5. 中島利博: 日本線維筋痛症学会 理事
6. 中島利博: 高知新聞「健康の連絡便」に月1回寄稿
7. 中島利博: 一般社団法人キルギスタン鹿児島友好協会 理事
8. 中島利博: キルギス - 日本研究センター 開設
9. 中島利博: キルギス共和国健康大臣より特別表彰

バイオミメティクスシンパシーズ (BM-S) 幹細胞治療学研究講座 (Department of Stem cell therapy designated by BioMimetics Sympathies)

【研究スタッフ】

教授 中島 利博
研究員 竹田 美香

【研究概要】

平成 27 年 4 月 1 日より、新たな産学連携講座として、「バイオミメティクスシンパシーズ (BM-S) 幹細胞治療学研究講座」が設置されました。

世界的に細胞治療の機運は高まっており、バイオミメティクスシンパシーズ社の有するヒト由来間葉系幹細胞は、自己免疫疾患をはじめ、がん、加齢性疾患などにすでに臨床応用されています。一方、その薬理作用には不明な点も多く、この点に関して、長年、難治性病態に対するアプローチを行ってきた私たちと共同研究を行い、飛躍的に発展させていくことを目指します。

【研究内容】

間葉系幹細胞は、生体内の脂肪、骨髄、臍帯などに存在する、多分化能を有する体性幹細胞です。間葉系幹細胞は種々の中胚葉細胞、例えば、骨芽細胞、軟骨細胞、脂肪細胞に分化することができます。間葉系幹細胞はその多分化能から、骨、関節、筋肉、肝臓、腎臓、心臓、中枢神経系および膵臓などの早期再生医療への応用が期待されています。損傷組織の補填、代替以外にも、間葉系幹細胞は種々のサイトカインや細胞外マトリクスを産生することにより生体内で様々な有用な働きをし、なかでも間葉系幹細胞が持つ免疫抑制能は研究が進み、カナダとニュージーランドにおいては、骨髄から分離された同種間葉系幹細胞が移植片対宿主病 (GvHD) に対する治療薬として承認されています。その他、心筋梗塞、脳梗塞、クローン病、全身性エリテマトーデス、下肢虚血など、幅広い疾患に対して世界中で研究、治験が進められています。間葉系幹細胞の様々な疾病に関する効果性は、徐々に明らかになっていますが、その作用機序に関してはいまだ不明な点が多いです。

私たちは、リウマチを中心に病態の分子機序を次々と明らかにしてきました。今回、バイオミメティクスシンパシーズ社の細胞培養技術と、私たちの知識、経験を融合し、間葉系幹細胞の薬理機序の解明を目標とします。

【学術論文・総説など】

1. Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8⁺ as well as CD4⁺ T cells to treat associated myelopathy. *J Infect Dis.* 2015 211(2):238-48
2. Nakajima F, Aratani S, Fujita H, Yagishita N, Ichinose S, Makita K, Setoguchi Y, Nakajima T. Synoviolin inhibitor LS102 reduces endoplasmic reticulum stress-induced collagen synthesis in an in vitro model of stress-related interstitial pneumonia. *Int J Mol Med.* 2015 35(1):110-6
3. Nakajima F, Komoda A, Kawate M, Aratani S, Fujita H, Nakatani K, Akiyama M, Makita K, Nakajima T. Effects of Xenon Irradiation of Stellate Ganglion Region on Fibromyalgia. *Journal of Physical Therapy Science.* 2015 27(1):209-12
4. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Magnus J.H, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Eskil E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 β . *EMBO J.* 2015 34(8):1042-55

【学会発表、講演など】

1. 小松梨恵、佐藤知雄、山野嘉久、遊道和雄、別府諸兄、西岡久寿樹、中島利博、藤井亮爾：コラーゲン誘導関節炎における CDK6 阻害剤の効果、第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会（2015 年 4 月 23 日、愛知）
2. 藤田英俊、荒谷聡子、中島利博、須藤カツ子、中島若巳、稲津正人、西岡久寿樹、原直美、内野博之：慢性炎症と肥満とをつなぐシノビリオンにおけるエネルギー代謝調節機構、第 175 回東京医科大学医学会総会（2015 年 6 月 6 日、東京）
3. Omurzakov N、三浦直樹、川原幸一、西順一郎、八木下尚子、荒谷聡子、中島利博：キルギス共和国における溶連菌感染症ならびにその合併症であるリウマチ性心疾患/リウマチ熱の現状—9 年間のフィールド調査について—Study of Rheumatic Fever /Rheumatic Heart Diseases in Kyrgyz Republic、海外学術調査フェスタ（2015 年 6 月 27 日、東京）
4. 荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、中島若巳、西岡久寿樹、中島利博：私たちが開発した世界初の E3 ユビキチン化酵素シノビオリン阻害剤の可能性、第 5 回 医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2015 年 6 月 20 日、東京）
5. 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、須藤カツ子、内野博之、稲津正人、臼井正彦、西岡久寿樹、中島利博：リウマチ発症因子シノビオリンによるエネルギー代謝調節機構、第 5 回 医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム（2015 年 6 月 20 日、東京）

6. Nakajima T : Synoviolin and metabolic disorder、Shanghai-Tokyo Workshop on Rheumatology 2015 (2015年7月31日、上海)
7. 黒岩義之、横田俊平、中村郁朗、中島利博、平井利明、西岡久寿樹 : Anatomical diagnosis からみた HANS 発症のメカニズム、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
7. 横田俊平、黒岩義之、中島利博、西岡久寿樹 : 身体多機能障害疾患としての HANS の症候と一元的病巣の推察、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
8. 平井利明、横田俊平、中村郁朗、黒岩義之、中島利博、西岡久寿樹 : HANS の治療について、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
9. 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、西岡久寿樹、中島利博 : 慢性炎症に関わるシノビオリンの新しい生体機能、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
10. 中村郁朗、横田俊平、黒岩義之、中島利博、西岡久寿樹 : HPV ワクチン副反応の国際的共通性、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
11. 薦田昭宏、窪内郁恵、橋本聡子、黒田祐子、中島若巳、澁谷美雪、中谷 孝、中島利博 : 線維筋痛症の認知的側面に対するリハビリテーション、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
12. 窪内郁恵、薦田昭宏、橋本聡子、渡邊彩花、島津 央、河口 佑、青山 勝、渡邊真也、中谷 孝、中島利博 : 線維筋痛症例に対する反復性経頭蓋磁気刺激法の効果と関連因子、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
13. 臼井千恵、西岡健弥、荒谷聡子、藤田英俊、山野嘉久、中島利博、西岡久寿樹 : 線維筋痛症の心的外傷性ストレスに対する脆弱性: 東日本大震災後 19 ヶ月間の追跡研究、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
14. 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、中谷 孝、中島利博 : 大腿骨頸部骨折が発症の引き金となった背部痛・咽喉頭部異常感に仙骨硬膜外ブロックが有効であった線維筋痛症の1症例、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
15. 西森美佐子、尾崎鈴子、藤島みどり、山口結花、梅原由加里、荒谷聡子、中島若巳、中谷孝、中島利博 : 線維筋痛症における超音波検査の有用性の検討、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
16. 山口結花、藤島みどり、梅原由加里、長野愛子、永森ひさみ、北川中行、中谷 孝、中島利博 : 線維筋痛症・難病センター外来看護師としての取り組み、日本線維筋痛症学会第7回学術集会 (2015年10月3日、東京)
17. Nakajima T : Decade of Kyrgyz - Japanese cooperation: the mission against the chronic rheumatic heart diseases - past, present and future. KYRGYZ NATIONAL CONGRESS OF RESPIRATORY AND ALLERGIC DISEASES/EURO-ASIAN INTERNATIONAL PRIMARY CARE RESPIRATORY GROUP (IPCRG) SYMPOSIUM/ III KOGRESS OF

KYRGYZ THORACIC SOCIETY (2015年10月9日、キルギス)

18. Nakajima T: About prospects and future plans of the Kyrgyz - Japan cooperation in rheumatic fever. OPENING CEREMONY OF KYRGYZ - JAPAN RESEARCH CENTER (2015年10月10日、キルギス)
19. 黒岩義之、横田俊平、中村郁朗、中島利博、西岡久寿樹、平井利明: ヒト・パピローマウイルス・ワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察、第68回日本自律神経学会総会 (2015年10月30日、愛知)
20. 平井利明、井口保之、横田俊平、中村郁朗、中島利博、西岡久寿樹、黒岩義之: ヒト・パピローマウイルス・ワクチン接種後の情動・自律神経障害: 症候学的ならびに脳血流画像所見、第68回日本自律神経学会総会 (2015年10月29日、愛知)
21. 荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博: E3 ユビキチン化酵素シノビリオン阻害剤の臨床応用への可能性、第176回東京医科大学医学会総会 (2015年11月7日、東京)
22. 黒岩義之、横田俊平、中村郁朗、中島利博、平井利明、西岡久寿樹: HPV ワクチン副反応発症の病因・病態、第30回日本臨床リウマチ学会 (2015年11月22日、兵庫)
23. 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、須藤カツ子、中島若巳、内野博之、西岡久寿樹、中島利博: 慢性炎症に関わるシノビオリンの新規エネルギー代謝調節機構、第38回日本分子生物学会 (2015年12月4日、兵庫)

【特許申請】

なし

【研究費取得】

1. 中島利博: 文部科学研究費補助金 基盤研究 (B) (海外学術調査)、「中央アジアで蔓延するリウマチ性心疾患総合対策のための分子疫学的研究」、研究代表
2. 中島利博: 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「線維筋痛症における小胞体ストレスを介した疼痛制御機構の解析」、研究分担
3. 中島利博: 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)、「新規致死性因子ヒストンによるインフラマソームの活性化機構の解析」、研究分担
4. 中島利博: 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「滑膜細胞調節因子シノビオリンによる関節リウマチ骨軟骨破壊機構の解明」、研究分担
5. 中島利博: 文部科学省経常費補助金 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業、「機能性磁性ナノビーズ技術を基盤とする難治性疾患におけるタンパク質分解機構の解明と新規治療法の開発」、研究分担
6. 中島利博: 文部科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究、「選択的ユビキチン化阻害剤を用いたミスセンス病の治療法開発」、研究代表

7. 中島利博：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「肩関節変性疾患の病態解明」、研究分担
8. 中島利博：文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (C)、「非アルコール性脂肪性肝炎の肝線維化に対する Synovilion の役割の検討」、研究分担
9. 中島利博：未来医科学研究寄付講座、研究代表

【学生教育】

1. 中島利博：東京医科大学大学院医学研究科 修士課程 1 年次「分子病態学特論」2015 年 5 月 14 日、6 月 11 日、7 月 9 日
2. 中島利博：東京薬科大学生命科学科 3 年次「生命医科学特講」2015 年 6 月 6 日
3. 中島利博：東京医科大学大学院医学研究科 博士課程 共通基礎講義「グラント申請の書き方・研究資金の確保」2015 年 2 月 17 日、3 月 9 日、3 月 16 日

【セミナー・大学院特別講義】

1. 長崎大学セミナー
タイトル：タンパク質分解系によるエネルギー代謝調節と慢性炎症制御経路の発見
講師：中島利博
日時：2015 年 2 月 17 日
場所：長崎大学薬学部
2. KKJ セミナー 研究計画調書の最終点検と進化策 II
タイトル：研究計画調書のチェックポイントと支援の実際
講師：中島利博
日時：2015 年 10 月 20 日
場所：明治薬科大学剛堂会館

【社会活動】

1. 中島利博：キルギス共和国 国家顧問（保健分野）
2. 中島利博：NPO 法人 シルクロードの健康的な未来を考える会 代表
3. 中島利博：日本リウマチ学会 評議員
4. 中島利博：日本臨床リウマチ学会 評議員
5. 中島利博：日本線維筋痛症学会 理事
6. 中島利博：高知新聞「健康の連絡便」に月 1 回寄稿
7. 中島利博：一般社団法人キルギスタン鹿児島友好協会 理事
8. 中島利博：キルギス - 日本研究センター 開設
9. 中島利博：キルギス共和国健康大臣より特別表彰

【編集後記】

本学は、平成 28 年 4 月 13 日で創立 100 周年を迎えます。建学以来、常に「正義」「友愛」「奉仕」を旗印として、何事にも自主的に行うという「自主自学」の精神を継承し、発展し続け医学と医療で新時代を切り拓いていくことを目指しております。そのため、現在、本学の次世代に繋ぐエールの象徴である新大学病院の建設も急ピッチで進んでおります。

平成 27 年医総研では、硬組織分化制御学寄付講座の高石官成教授が異動され、新しく小児難病部門として横田俊平客員教授をお迎えしました。Advisory Board の客員教員の顔ぶれも少し変わりました。平成 28 年は、医総研設立から 7 年目を迎えますが、当初からの目的の 1 つであります医総研を含めた本学の附置研究所の設立の具体的な議論が熟してくる時期と思います。皆様の益々のご理解とご指導、ご鞭撻を賜りますよう、何卒宜しくお願い申し上げます。

善本隆之

医総研年報 2015

発行：2016 年 3 月

発行者：西岡久寿樹

編集者：善本隆之

発行所：東京医科大学 医学総合研究所

印刷所：キタ・メディア



学校法人 東京医科大学
〒160-8402 東京都新宿区新宿6-1-1
電話 大代表 03-3351-6141

★ 東京医科大学 医学総合研究所
所長 西岡久寿樹(大学内線301)
E-mail: imse-sec@tokyo-med.ac.jp
URL: <http://www.tokyo-med.ac.jp/ims/>

- 免疫制御研究部門
教授 善本隆之(大学内線 431)
E-mail: yoshimot@tokyo-med.ac.jp
- 分子腫瘍研究部門
教授 大屋敷純子(病院内線 5171)
E-mail: junko@tokyo-med.ac.jp
- 運動器科学研究部門
教授 中島利博(病院内線 6141)
E-mail: marlin@tokyo-med.ac.jp
- 国際保健医療部門
教授 麦谷真里(病院内線 6194)
E-mail: mugitani@tokyo-med.ac.jp
- 難病分子制御学部門
兼任教授 西本憲弘(大学内線 301)
E-mail: nishimot@tokyo-med.ac.jp
- 知的財産探索・技術移転部門
准教授 稲津正人(大学内線 209)
E-mail: inazu@tokyo-med.ac.jp
- 臨床研究コンサルテーション部門
兼任講師 磯村達也(大学内線 301)
E-mail: ims-tat@tokyo-med.ac.jp

★ 東京医科大学病院
〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1
電話 大代表 03-3351-6111

<臨床共同研究センター>

- 分子・細胞部門
教授 中島利博(病院内線6141)
E-mail: marlin@tokyo-med.ac.jp
- 病理・画像部門
准教授 佐藤永一(病院内線6149)
E-mail: sato-e@tokyo-med.ac.jp